

PAC®

NEONATOLOGÍA 4

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN NEONATOLOGÍA









FEDERACIÓN NACIONAL DE
NEONATOLOGÍA DE MÉXICO, A.C.
El neonato, nuestro compromiso



NEONATOLOGÍA 4

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN NEONATOLOGÍA

Libro 2

Insuficiencia respiratoria neonatal

Edición revisada y actualizada

COORDINADOR
Dr. Javier Mancilla Ramírez

AUTORA
Dra. Dina Villanueva García

COAUTORES
Dr. Ricardo Ávila Reyes
Dra. Pilar Dies Suárez
Dr. Daniel Ibarra Ríos
Dra. Dalia Guadalupe Olivares Bautista
Dra. Nora Inés Velázquez Quintana
Dra. Mónica Villa Guillén
Dr. Raúl Villegas Silva
Dr. José Luis Masud Yunes Zárraga









World Association
of Perinatal Medicine



Libro 4

Alimentación en el recién nacido

Edición revisada y actualizada

COORDINADOR

Dr. Javier Mancilla Ramírez

AUTORES

Dr. Eusebio Angulo Castellanos
Dra. Elisa García Morales

COAUTORES

Dr. Isaac Estrada Ruelas
Dr. Héctor Adrián García Hernández
Dr. José Alfonso Gutiérrez Padilla
D. en C. Joana Jazmín López Sandoval NC
Dra. Verónica Reyes Aguirre
Dr. Horacio Liborio Reyes Vázquez
Dra. Laura López Vargas



Intersistemas Editores

Diseñado y producido por:



Intersistemas, S.A. de C.V.
Aguiar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, México, D.F.
Tel. (5255) 5520 2073
Fax (5255) 5540 3764
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

PAC® Neonatología-4 / Libro 2 / INSUFICIENCIA RESPIRATORIA NEONATAL. EDICIÓN REVISADA Y ACTUALIZADA

ISBN 978-607-443-552-8 **PAC®** Neonatología 4 / Edición completa
ISBN 978-607-443-555-9 **PAC®** Neonatología 4 / Libro 2

Advertencia
Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es)y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Créditos de producción
Dirección editorial: Dra. María del Carmen Ruíz Alcocer
Diseño de portada / Coordinación de producción: LDG. Edgar Romero Escobar
Formación de interiores: LDCV Beatriz del Olmo Mendoza
Control de Calidad: J. Felipe Cruz Pérez

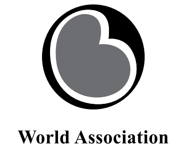
Impreso en México / Printed in Mexico



FEDERACIÓN NACIONAL DE NEONATOLOGÍA DE MÉXICO, A.C.
El neonato, nuestro compromiso



CMCP
SECCIÓN NEONATOLOGÍA



World Association of Perinatal Medicine

Autora

- **Dra. Dina Villanueva García**
  - Médico Pediatra, Neonatóloga
  - Jefa de Servicio. Departamento de Neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)
  - Profesor Adjunto de la Especialización de Pediatría, HIMFG, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
  - Académica Titular y Secretaria Adjunta (2014-15) de la Academia Mexicana de Pediatría
  - Fellowship en Investigación Neonatal. Boston, Mass, USA
  - Socio activo de la Federación Nacional de Neonatología de México (FNNM)
  - Certificación vigente en Pediatría y Neonatología

  dinavg21@yahoo.com

Coautores

- **Dr. Ricardo Ávila Reyes**
  - Médico Pediatra, Neonatólogo
  - Médico Adscrito a Neonatología, Hospital Infantil de Tamaulipas y Hospital Civil de Ciudad Victoria, Tamaulipas
  - Investigador en Ciencias Médicas B, Institutos Nacionales de Salud, Secretaría de Salud
  - Profesor de Internado de Pregrado de Pediatría, Facultad de Medicina, ICEST Tampico, Tamaulipas
  - Académico Numerario de la Academia Mexicana de Pediatría
  - Presidente (2015-17) de la Asociación Estatal de Neonatólogos de Tamaulipas, FNNM
  - Socio activo de la Federación Nacional de Neonatología de México
  - Certificación vigente en Pediatría y Neonatología

  avilareyes@hotmail.com

- **Dra. Pilar Dies Suárez**
  - Médico Radióloga, con especialidad en Resonancia Magnética y Radiología Pediátrica
  - Jefa del Departamento de Imagenología, Hospital Infantil de México Federico Gómez
  - Profesor adjunto del curso de alta especialidad en Radiología Pediátrica, HIMFG, UNAM



- Investigador en Ciencias Médicas B, Institutos Nacionales de Salud, Secretaría de Salud
- Profesor adjunto del curso de pregrado de Radiología, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México
- Socio activo de la Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen y de la Sociedad Norteamericana de Radiología e Imagen
- Certificacion vigente por el Consejo Mexicano de Radiología e Imagen
  pilydies@yahoo.com

- **Dr. Daniel Ibarra Ríos**
  - Médico Pediatra, Neonatólogo, Curso de Alta Especialidad en Calidad en la Atención Integral Pediátrica
  - Médico Adscrito al Departamento de Neonatología, HIMFG
  - Profesor Titular de Neonatología, HIMFG, UNAM
  - Secretario (2015-17) de la Asociación de Médicos Neonatólogos del Distrito Federal y Valle México, FNNM
  - Socio activo de la Federación Nacional de Neonatología de México
  - Certificación vigente en Pediatría y Neonatología
    ibarraneonato@gmail.com

- **Dra. Dalia Guadalupe Olivares Bautista**
  - Médico Pediatra, Neonatóloga
  - Médico Especialista, Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria, Tamaulipas
  - Socio activo de la Federación Nacional de Neonatología de México
  - Certificación vigente en Pediatría y Neonatología
    dalhi35@hotmail.com

- **Dra. Nora Inés Velázquez Quintana**
  - Médico Pediatra, Neonatóloga
  - Jefa de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Infantil de Tamaulipas, Ciudad Victoria, Tamaulipas
  - Profesor Titular, Especialidad de Neonatología, Universidad Nacional Autónoma de México
  - Académica Numerario de la Academia Mexicana de Pediatría
  - Socio activo de la Federación Nacional de Neonatología de México
  - Certificación vigente en Pediatría y Neonatología
    norainesvelazquezquintana@hotmail.com

- **Dra. Mónica Villa Guillén**
  - Médico Pediatra, Neonatóloga
  - Subdirectora de Asistencia Médica, Hospital Infantil de México Federico Gómez
  - Profesor Titular de Pediatría, Escuela Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México
  - Investigador en Ciencias Médicas B , Institutos Nacionales de Salud, Secretaría de Salud
  - Académica Numerario de la Academia Mexicana de Pediatría
  - Vicepresidenta (2015-17) de la Asociación de Médicos Neonatólogos del Distrito Federal y Valle de México, FNNM
  - Socio activo de la Federación Nacional de Neonatología de México
  - Certificación vigente en Pediatría y Neonatología
    monicavillag@yahoo.com

- **Dr. Raúl Villegas Silva**
  - Médico Pediatra, Neonatólogo
  - Jefe del Departamento de Neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez
  - Académico Numerario y Secretario General (2014-15) de la Academia Mexicana de Pediatría
  - Vicepresidente (2015-17) de la Federación Nacional de Neonatología de México
  - Certificación vigente en Pediatría y Neonatología
    raul.villegassilva@gmail.com

- **Dr. José Luis Masud Yunes Zárraga**
  - Médico Pediatra, Neonatólogo, Maestría en Ciencias
  - Médico Especialista del ISSSTE, Ciudad Victoria, Tamaulipas
  - Investigador en Ciencias Médicas B, Institutos Nacionales de Salud, Secretaría de Salud
  - Académico Numerario de la Academia Mexicana de Pediatría
  - Profesor Nacional del Colegio Mexicano de Profesores de Pediatría
  - Socio activo de la Federación Nacional de Neonatología de México
  - Certificación vigente en Pediatría y Neonatología
    joseluismasud.yunes@gmail.com



Coordinador y compilador

- **Dr. Javier Mancilla Ramírez**
  - Médico Pediatra, Neonatólogo, Infectólogo; Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas
  - Profesor Investigador Titular C, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; Profesor de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México
  - Adscrito al Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud, Ciudad de México
  - Investigador Nacional nivel 2, Sistema Nacional de Investigadores
  - Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina
  - Vicepresidente (2015-17) de la Academia Mexicana de Pediatría
  - Editor de la Revista Mexicana de Pediatría, desde 2015
  - Presidente (2011-13) de la Federación Nacional de Neonatología de México
  - Presidente (2007-09) del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría, Sección Neonatología
  - Secretario Adjunto (2012-15) de la *World Association of Perinatal Medicine*
  - Premio Jalisco en Ciencias de la Salud, 2004; Premio Doctor Miguel Otero Arce 2013, del Consejo de Salubridad General, México
    drmancilla@gmail.com

Contenido

Formación del líquido pulmonar fetal y su remoción al nacimiento

Dra. Nora Inés Velázquez Quintana
Dr. Ricardo Ávila Reyes

LÍQUIDO PULMONAR FETAL

Existen pocos datos recientes acerca de la fisiología del líquido pulmonar fetal (LPF). Ya se ha mencionado[1] que su principal función es la del desarrollo pulmonar. Se ha explicado también la participación de los canales de cloro y las diferencias bioquímicas entre el líquido amniótico y el LPF.

No se sabe cuándo inicia su producción; sin embargo, en pulmones de fetos de corderos, está presente a partir de la mitad de la gestación. Durante la vida fetal, las futuras vías aéreas (VA) del pulmón están llenas de líquido que juega un papel crucial en el crecimiento y desarrollo del pulmón y lo mantiene en un estado de expansión.[2]

El líquido que proviene de la microcirculación, pasa a través del epitelio pulmonar y de ahí al espacio aéreo potencial; a razón de 4 a 6 mL/kg de peso corporal/hora. El volumen de LPF es de 20 a 30 mL/kg de peso corporal al final de la gestación a término, el rango de producción inicialmente es de 2 mL/kg, y aumenta a 5 mL/kg en el feto a término.[3]

Se han identificado recientemente en los mamíferos, 11 miembros de la familia genética de canales de agua llamados Acuaporinas (AQP), que actúan favoreciendo el transporte de líquido a través de los epitelios y células endoteliales, como moduladores de los canales de agua. Se desconoce el sitio de acción de estos canales en el pulmón fetal. La AQP-1 se expresa en la membrana basolateral y apical del endotelio microvascular y disminuye la permeabilidad vascular pulmonar; la AQP3 se expresa en la membrana basolateral de las células basales del epitelio traqueal y de las células membranosas de las glándulas submucosas en ratones, también se encuentra en bronquiolos y las células alveolares tipo II del humano; la AQP4 está presente en la membrana basolateral de las células columnares en el bronquio y tráquea y en las células alveolares epiteliales tipo I; la AQP5 está presente en la membrana apical de las células alveolares epiteliales tipo I y en el epitelio secretor de las vías aéreas superiores. Algunas de las AQP son detectadas desde el periodo fetal y otras aumentan después del nacimiento. Se ha visto que el uso de agentes esteroideos o beta adrenérgicos puede aumentar la cantidad de AQP. La obstrucción traqueal se ha identificado como un factor de acumulación de líquido pulmonar, además altera la función de AQP, lo que puede deberse a un efecto de retroalimentación no identificado. Podría indicar que los factores que regulan el crecimiento y maduración pulmonar, así como la formación de líquido, también regulan la expresión de estos canales y su influencia sobre la regulación del líquido amniótico.[2]

Hay además evidencia de que el flujo del LPF está influenciado por las contracciones peristálticas de la vía aérea que suceden espontáneamente y que se originan en la tráquea, se propagan por el árbol bronquial e impulsan al LPF hacia los alveolos. Cuando se relajan las VA, el flujo se revierte y el líquido es expulsado hacia la cavidad amniótica. En el cerdo las contracciones tienen una frecuencia de 2 a 3 minutos en las etapas tempranas del desarrollo pulmonar, mientras que en el conejo son de 10 a 12 minutos en etapas más avanzadas de la gestación. Estas fuerzas contribuyen a la expansión de los brotes más periféricos y facilitan su crecimiento hacia el mesénquima circundante.[1,4]

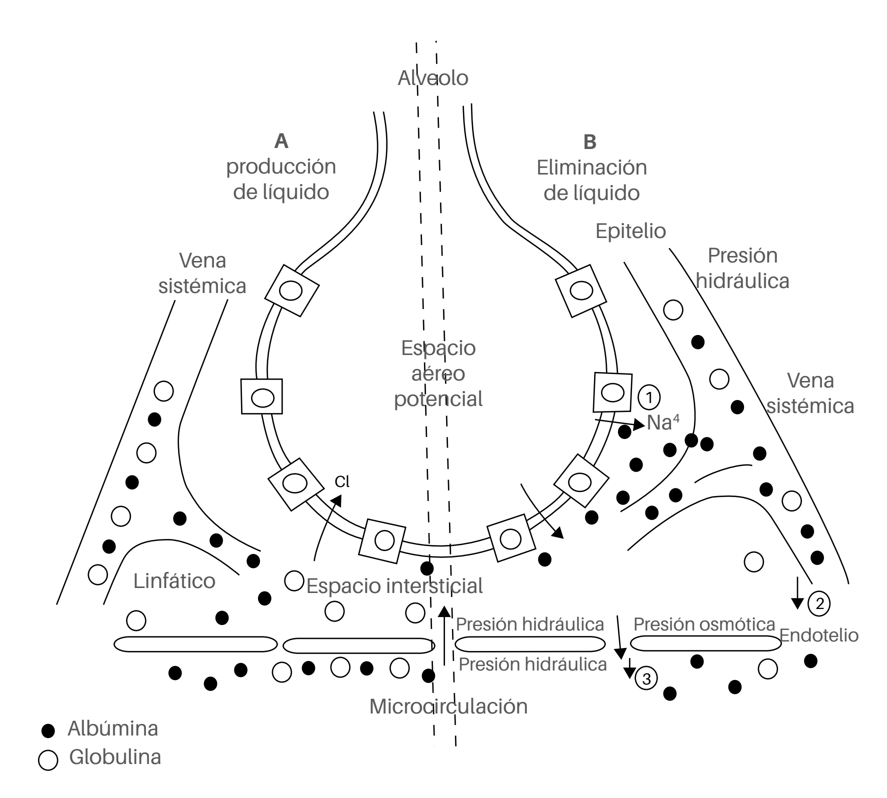
El epitelio pulmonar es impermeable a macromoléculas, pero el endotelio vascular tiene aperturas mayores



de 0.6 nm, lo que permite el paso de moléculas proteicas grandes al intersticio, de esta forma el líquido en los linfáticos tiene una concentración de proteínas cien veces mayor que la del líquido traqueal. A pesar de la diferencia de contenido proteico, la secreción de cloro a través del epitelio pulmonar fetal genera un gradiente osmótico que causa que el líquido se mueva de la microcirculación al intersticio y de aquí al espacio aéreo potencial (Figura 1). Aparentemente, esta es la fuerza responsable de la producción del líquido pulmonar intraluminal. Conforme avanza la gestación incrementa la cantidad de líquido y su producción, probablemente debida a un aumento de la microvasculatura pulmonar y del área de superficie epitelial, determinados por la proliferación y crecimiento de los capilares pulmonares y de los sáculos terminales.[5]

Al final de la gestación durante el trabajo de parto y el parto mismo, se desencadena una secuencia de eventos necesarios para una adecuada adaptación al nacer, que inducen a asfixia fetal transitoria y a su vez estimulan mecanismos bioquímicos que preparan y adaptan al feto para el nacimiento. Es incierto, en esta etapa, cómo el epitelio pulmonar pasa de tener una función secretoria a una de reabsorción. Se han propuesto varios factores endógenos como responsables de la depuración de líquido pulmonar, pero ninguno explica por sí solo este fenómeno. Entre los factores identificados están:

- Adrenérgicos beta-catecolaminas
- Arginina-vasopresina
- PGE2
- Prolactina



F1 Representación gráfica de la formación y eliminación del líquido pulmonar. La imagen a la izquierda de la línea punteada representa la formación de líquido pulmonar durante la gestación, donde se observa el flujo de Cl a través del ENaC a la luz alveolar. A la derecha de la línea punteada se representa la eliminación de líquido pulmonar durante el trabajo de parto, donde se observa el paso de Na de la luz alveolar al espacio intersticial a través del ENaC, para ser reabsorbido por el capilar pulmonar. Fuente: Udeta E, Alfaro M. taquipnea transitoria del reci+en nacido. Neonatología clínica. 1°. Ed. México. McGraw-Hill, 2003;9:233-40.

- Surfactante
- Oxígeno
- Factor de necrosis tumoral alfa
- Factor de crecimiento epidérmico
- Corticoides
- Hormonas tiroideas

Se ha demostrado que la administración de glucocorticoides en humanos, en el segundo trimestre del embarazo, aumenta la respuesta de los canales endoteliales de sodio (ENaC) a los agentes beta adrenérgicos. Esta última observación es muy importante, ya que podría dar una explicación alterna al efecto de la administración prenatal de esteroides.[5] Al final de la gestación, incrementa la expresión en el epitelio de los ENaC y la bomba Na-K-ATPasa. Estos cambios en el transporte de iones en las células epiteliales pulmonares durante la gestación tardía, reflejan el cambio desde un patrón de secreción de cloro a uno de absorción de sodio cerca del nacimiento, preparando así al pulmón para su adaptación posnatal.[4]

La remoción del LPF se inicia alrededor de dos o tres días antes del parto. Cuando la presión transpulmonar hace pasar dicho líquido hacia el espacio intersticial, disminuye la concentración de proteínas en el tejido pulmonar y con ello incrementa la diferencia en la presión osmótica proteica entre el plasma y el líquido intersticial. Algunos autores concluyen que a través de los linfáticos se elimina alrededor de 40% del LPF que termina por ser vaciado en el sistema venoso sistémico. Las concentraciones de proteínas son mayores en el plasma en los fetos que nacen con trabajo de parto que aquellos que nacen sin él. A mayor presión osmótica intravascular se facilita la absorción de agua en la circulación pulmonar. Hay una diferencia entre los prematuros y a término nacidos por cesárea en cuanto a que los primeros muestran menores concentraciones de proteínas en plasma y menor cantidad de sangre con mayor cantidad de agua extravascular en los pulmones.[3]

Experimentos efectuados en animales demuestran que poco antes de iniciar y durante el trabajo de parto, el contenido de agua pulmonar disminuye de manera significativa. Algunos sugieren que esta disminución, en parte es debida al aumento de concentración de catecolaminas circulantes; sin embargo, otros mencionan hormonas, neuropéptidos y mediadores químicos liberados por el mismo tejido pulmonar. Investigaciones recientes han mostrado que los ENaC constan de tres subunidades homólogas pero no idénticas, llamadas alfa (α), beta (β) y gamma (γ). La supresión de la subunidad α lleva a reabsorción ineficiente del líquido pulmonar y a muerte prematura en animales de investigación, convirtiéndose en la primera prueba directa de que *in vivo* los ENaC son el paso limitante para la absorción de sodio en las células epiteliales del pulmón y en la adaptación del pulmón del recién nacido para respirar. Estos datos apoyan fuertemente la hipótesis de que la actividad de los ENaC puede estar disminuida en recién nacidos con dificultad en la transición de la "respiración líquida" a la "respiración gaseosa".[5]

El transporte de sodio sensible a amilorida a través de ENaC es clave para el movimiento del líquido pulmonar. La reabsorción de sodio pulmonar se realiza en dos etapas. La primera es un movimiento pasivo del sodio desde el lumen cruzando la membrana apical hacia el interior de la célula, en donde intervienen los ENaC y un segundo movimiento activo del sodio desde la célula hacia el intersticio donde interviene la Na-K-ATPasa. Las unidades de EnaC sufren un incremento de hasta tres veces más, después de la exposición a glucocorticoides. Una sola dosis de dexametasona es capaz de modular tanto los canales ENaC como los de Na-K-ATP e incrementan la depuración de LPF.[6]
El estudio de Atasay y colaboradores demostró que los niveles de ACTH, cortisol y triyodotironina libre (fT3) eran significativamente más bajos en los pacientes que desarrollaron Taquipnea Transitoria del Recién Nacido (TTRN). En este artículo se menciona el estudio de Fokelsson y colaboradores donde se


contenido

determinó la basal de depuración del LPF y se observó un incremento de esta, hasta de 80% cuando se administraba albúmina al 5%; cuando se usaba T3, aumentaba hasta en 65% y cuando se utilizaron conjuntamente dexametasona y T3, se alcanzaba hasta 132% de aumento. En otro estudio se demostró la asociación de niveles más bajos de cortisol en aquellos nacidos por cesárea electiva *versus* los nacidos por parto. En los pacientes con TTRN se ha demostrado la existencia de transporte anormal de iones en el epitelio pulmonar. Sin embargo, los estudios respecto a cortisol y TTNR son escasos.[6]

El conocimiento de la fisiopatología del LFP nos permitirá prevenir la dificultad respiratoria tipo II, la causa más frecuente de origen respiratorio, por la que se mantiene hospitalizado a un recién nacido, posterior al nacimiento. Y por otro lado, nos da las bases científicas para instar a que se favorezca el trabajo de parto, aun cuando exista indicación de cesárea no urgente.

Principios de fisiología y mecánica de la respiración

Dr. Raúl Villegas Silva

INTRODUCCIÓN

La respiración es una serie de mecanismos complejos, que van desde el intercambio de gases con el exterior hasta la utilización de oxígeno (O_2) por la célula y eliminación de bióxido de carbono (CO_2).Estos mecanismos requieren de coordinación de diferentes órganos y sistemas, no sólo el propiamente respiratorio, por lo que se hará un análisis de diferentes aspectos, con especial atención a los mecanismos de movilización de gases a través del aparato respiratorio, desde nariz hasta los alveolos, asociándolo con el apoyo que se puede proporcionar en forma mecánica, por enfermedad del recién nacido.

EMBRIOLOGÍA

Con la finalidad de poder entender mejor algunos puntos de la fisiología y mecánica de la respiración, por tratarse de recién nacidos es conveniente repasar algunos datos básicos de embriología que nos ayudan a comprender cómo algunas enfermedades afectan a niños con diferente edad gestacional.

El pulmón se desarrolla desde la semana 5 de la gestación, se forma el botón embrionario, una yema desde el endodermo o intestino primitivo, que crece y divide en forma dicotómica para formar los bronquios en varias generaciones. Por la morfología que muestra el tejido pulmonar se le ha dividido en varias etapas

a) Embrionaria, 3 a 6 semanas
b) Pseudoglandular, 6 a 16 semanas
c) Canalicular, 16 a 26 semanas
d) Sacular, 26 a 36 semanas
e) Alveolar, de 36 semanas a 3 años

De la fase embrionaria se pueden deducir algunas de las alteraciones embrionarias que frecuentemente se tienen que atender por el neonatólogo, como pueden ser las fístulas traqueoesofágicas, la mayoría de las veces asociadas con atresia de esófago, puede haber otras malformaciones raras como la estenosis subglótica congénita o la atresia traqueal. En la fase canalicular inicia la formación de factor surfactante alveolar y permite que algunos niños de 24 semanas sobrevivan; sin embargo, en esta fase canalicular y la sacular, las paredes de los alveolos no están bien formadas, por lo que cuando existe lesión por barotrauma o volutrauma, no se forman estas paredes y quedarán sacos alveolares más grandes, pero con menor superficie de intercambio gaseoso, que corresponde a las lesiones que se observan en la displasia broncopulmonar (DBP) de la llamada nueva displasia que se diferencia de la displasia descrita muchos años antes, en la que se observaba una metaplasia de las células alveolares y bronquiales, dejando zonas de cicatrización fibrosa con septos gruesos con atrapamiento de gas, poca funcionalidad del moco bronquial. Los cambios en la atención de niños pretérmino extremo, que años antes sobrevivían muy poco, han permitido una mayor supervivencia y a través de esta han aumentado también secuelas del manejo de estos recién nacidos muy inmaduros, a pesar de los múltiples esfuerzos que se han realizado para poder mejorar los equipos de asistencia a la ventilación. Existe un porcentaje de niños, principalmente los de menor edad gestacional, que desarrollan DBP a pesar de todos los esfuerzos. Antes de las 36 semanas no se han desarrollado completamente los sacos alveolares, el intersticio aún no es maduro y puede estar engrosado, esto hace que se disminuya la superficie total de ventilación y nos causa por sí mismo dificultad para mantener una adecuada oxigenación y tiene más



riesgo de desarrollar enfisema intersticial y progresar a mayor barotrauma o bien complicarse, como se mencionó antes, con DBP.[1]

El pulmón termina de desarrollarse años después del nacimiento del niño, probablemente entre los 8 y 11 años, por lo que los niños que desarrollan DBP, terminan mejorando su función pulmonar al año de edad.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE FISOLOGÍA

Control de la respiración

Para poder mantener un adecuado control de la ventilación contamos con mecanismos reguladores a través de las concentraciones en sangre de O_2 y CO_2, así como los pH de la sangre, a través de quimiorreceptores a nivel central y carotídeo, sensores que estimulan el centro de respiración y pueden aumentar o disminuir la frecuencia de la respiración. Estos sensores son agotables y después de un tiempo de estimulación dejan de ser útiles en este control. Esto es, la hipoxemia puede aumentar la frecuencia de la respiración; sin embargo, después de agotados estos receptores ya no producirán el efecto deseado y el niño puede hacer incluso apneas, que son un problema frecuente en Neonatología, están provocadas por falta de estimulación central y o coordinación de la musculatura de la faringe, relacionado con el sueño activo en el que son más frecuentes. Como consecuencia de las apneas, en ocasiones se utilizan mayores concentraciones de oxígeno en estos niños, lo que en vez de mejorar puede ser que la hiperoxia por sí misma inhiba al centro respiratorio.

Otros mecanismos reguladores se dan a través de la coordinación de los músculos de faringe, intercostales, diafragma, ya que a través de mecanorreceptores se logra control de la profundidad de los movimientos respiratorios.[1,2]

Oxigenación

Dentro del alveolo el aire va a difundir siempre en contra de un gradiente de presión, encontrándose el oxígeno alveolar en mayor cantidad permite el paso a los vasos capilares, barrera que está constituida por dos capas celulares, las del alveolo, que son neumocitos tipo 1 y las de los capilares o células endoteliales, entre ellas un estroma delgado con líquido que es similar al del plasma. En ocasiones puede haber anormalidades en alguna de estas capas, lo que produce alteraciones de la difusión. Tal es el caso de que exista un contenido en la luz alveolar, con sangre, secreciones purulentas, meconio o trasudado, lo que causará problema de ventilación con retención de CO_2 y deficiente cantidad de oxígeno en sangre. En los casos de que aumente el grosor del espacio intersticial, como en casos de inflamación, el problema será básicamente de hipoxemia.

En el vaso capilar es necesario que los eritrocitos se encuentren en número suficiente con una concentración de hemoglobina normal y que esta sea capaz de unirse al oxígeno.

Al respecto de la hemoglobina se conoce que es el principal componente para mantener un contenido de oxígeno en sangre, esto se hace más aparente cuando usamos la fórmula para medir contenido de oxígeno:

$CaO_2 = (1.34 \times Hb \times SaO_2) + (0.003 \times PaO_2)$

CaO_2 – Contenido arterial de oxígeno

Hb – Contenido de hemoglobina en sangre

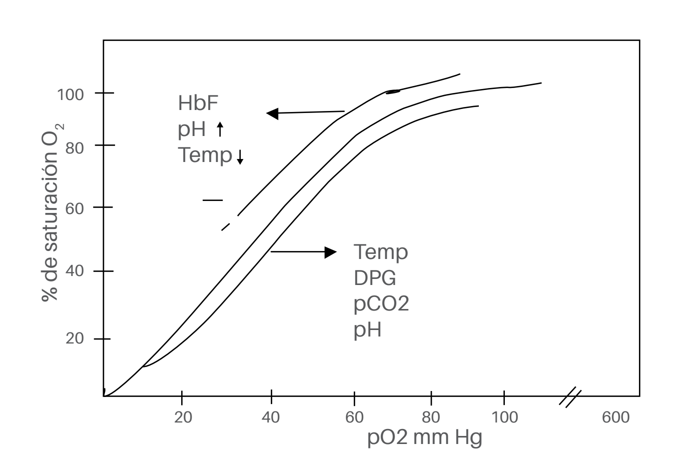
SaO_2 – Saturación de oxígeno en sangre arterial

PaO_2 – Presión parcial de oxígeno en sangre arterial

Rango normal: 16 a 20 mL de O_2 por cada 100 mL de sangre

En general el contenido alveolar de oxígeno debe difundirse a la sangre capilar sin problemas, las membranas siempre tendrán un gradiente de concentración. Cuando el niño presenta anemia con disminución del hematocrito el contenido de oxígeno disminuye, manteniendo adecuada saturación, así mismo en casos de metahemoglobinemia, cuando la Hb se encuentra saturada por otra sustancia y no es capaz de transportar el oxígeno, en estos casos es importante considerar que habrá Hb normal, la saturación total puede reportarse normal, pero habrá metahemoglobinemia. La cantidad de oxígeno que puede transportar la Hb es diferente según la presión parcial del gas, también del tipo de Hb ya que la que predomina en el RN es la hemoglobina fetal (HbF) y va cambiando a la del adulto, lo que cambia rápidamente cuando hacemos transfusiones en el recién nacido. También depende la cantidad de oxígeno transportada de otros factores externos con el pH, pCO_2, la cantidad de difosfoglicetato en sangre y temperatura corporal. Se expresa gráficamente en la Figura 2.[1-3]

En casos de choque con mala perfusión, afectará también a los vasos pulmonares y con esto la oxigenación. En niños con cardiopatía congénita con cortocircuito de derecha a izquierda se mezclará la sangre mal oxigenada con la saturada y habrá hipoxemia variable según la magnitud del defecto.



F2 Curva de disociación de la hemoglobina, se muestra la relación del porcentaje de saturación de la hemoglobina, con diferente presión parcial de oxigeno. Otros factores que afectan la curva de disociación de la hemoglobina.
Modificado de: Keszler M, Abubakar K. physiologic principles. En Goldsmith PJ, Karotkin EH, Siede LB: assisted ventilation of the neonate. Elsevier 5a ed. St Luis Missouri, 2011.5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p 33

Existe afectación parcial del parénquima pulmonar en los casos de atelectasia, de distensión abdominal importante, en este caso con disminución de los movimientos de diafragma, lo que provoca en muchas ocasiones mayores necesidades de oxígeno suplementario.

La presión parcial del oxígeno disminuye desde la que encontramos en el aire ambiente hasta la célula en forma progresiva ya que en el nivel del mar con 760 torr de presión atmosférica, el oxígeno produce unos 160 torr de presión parcial, en el alveolo, descontando presión de vapor de agua y CO_2, el oxígeno produce 100 torr, en sangre arterial en condiciones normales de 90 torr, en la sangre capilar de 40 torr y en el interior de la célula de 30 torr, con lo que se produce la cadena respiratoria y producción de energía de alta concentración con moléculas de adenosín-5’-trifosfato (ATP), cuando las condiciones de oxigenación no son las óptimas o el trabajo celular es mayor y no se suple adecuadamente, se producirá metabolismo anaeróbico con formación de ácido láctico, que es un buen marcador de metabolismo anaerobio.[1]

MECÁNICA DE LA RESPIRACIÓN

La movilización del gas en todo el sistema respiratorio depende de diferencia de presiones, considerando a la presión atmosférica como estable, se requiere para el paso del aire ambiente, que exista disminución de la presión intratorácica. Esto se logra por medio de la actividad de los músculos de la respiración, principalmente de diafragma y de intercostales, que al contraerse movilizan la pleura parietal hacia afuera, separándola de la capa pleural visceral causando una presión negativa en este espacio, que se transmite a pulmón y la vía aérea, quedando en este sistema una presión menor que la presión de la atmósfera. Por lo que pasa el gas del ambiente a nariz, faringe, bronquios y finalmente alveolos en donde por difusión pasiva a través de las células alveolares, el espacio intersticial, y las células de los vasos capilares, lo que



forma la barrera alveolocapilar, existe un intercambio de gases que depende de la concentración de cada uno, que se llama presión parcial de cada gas. El oxígeno en mayor presión habitualmente en la atmósfera pasa a los vasos capilares y el CO_2 con mayor concentración en sangre pasaría a la luz alveolar y de ahí se elimina al medio ambiente.

Este intercambio de gases se realiza por la diferencia de presiones como se mencionó; sin embargo, para que esto se logre, se requiere de actividad muscular intermitente, con un gasto de energía considerable, usado sólo para este fin. Este gasto de energía es continuo pero en condiciones normales se minimiza a través de mecanismos de tipo mecánico, neurológico y de flujo de gases coordinados.[1,2]

Distensibilidad

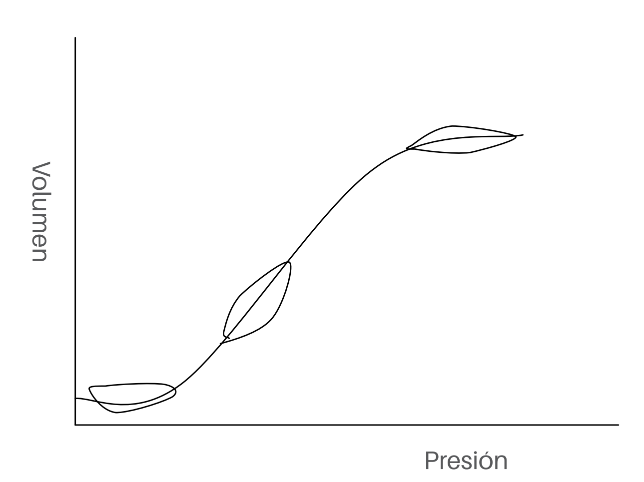
Para lograr la expansión del pulmón se necesita mover al mismo tiempo los tejidos circundantes, desde la piel hasta las fibras que sostienen los bronquios y pulmones, así como tejido óseo, vascular etcétera. Para la movilización todos los tejidos oponen una resistencia, que es la fuerza que se requiere vencer para estirar y que en forma espontánea regresaran a su estado basal, esto se conoce como regreso elástico (RE). Este RE es diferente para cada uno de los tejidos corporales.

A la fuerza necesaria para vencer el RE de los tejidos y movilizar un determinado volumen de gas, se le conoce como distensibilidad, en inglés *compliance*, puede representarse con la siguiente fórmula:

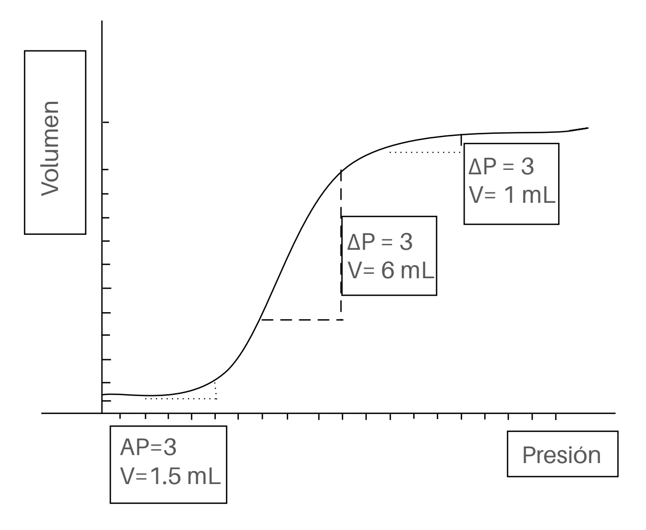
$$D = \Delta V/\Delta P$$

En donde ΔV es la diferencia de volumen inicial *vs*. final y también la ΔP es la diferencia de presiones ejercida en el sistema. Lo que nos indica que entre menor presión se requiera para mover una cantidad de volumen la distensibilidad será mayor y viceversa. La fórmula representa un global de la sumatoria de todos los tejidos, es importante también considerar la gráfica de esta ecuación en diferentes momentos, se expresa en la Figura 3, en donde se establece en el eje inferior, de la X, la presión necesaria para lograr el volumen representado en el eje lateral o de la Y.

En la gráfica se puede observar que inicialmente la curva tiene un trayecto con una pendiente muy pequeña y que llega el momento que esta pendiente se hace muy pronunciada y al final vuelve a disminuir esta pendiente, lo que le da la forma de S itálica. La diferencia de estas pendientes es una representación del momento inicial que se requiere de mayor presión para lograr *abrir* o vencer el RE, con la segunda fase en que el tejido está abierto y con menor presión se logra aumentar en forma considerable el volumen y por último una fase en la que la disminución de la pendiente está representada por el límite de los tejidos a seguir estirándose o considerando al pulmón que se siga llenando. Esto también representa el trabajo que se requiere para la movilización del gas, que es un gasto energético importante. Para poder mantener abierto el pulmón se cuenta con el factor tensoactivo pulmonar, que es un complejo de fosfolípidos, proteínas, grasas neutras que por sus propiedades físico-químicas disminuye la tensión superficial de la luz alveolar y esto mantiene abierto el alveolo, lo que hace que disminuya el trabajo muscular para él llenado. Por lo que podemos considerar que los principales factores que modifican la distensibilidad pulmonar son: regreso elástico y factor surfactante (Figura 4).[1-3]



F3 Representación gráfica de la distensibilidad, o relación presión volumen, se ven claramente diferentes pendientes de la curva, una inicial del lado derecho que incrementa poco de volumen con cambios de presión, la intermedia que es una pendiente pronunciada y la parte final se observa nuevamente aplanamiento de la pendiente Modificado de: Keszler M, Abubakar K. physiologic principles. En Goldsmith PJ, Karotkin EH, Siede LB: assisted ventilation of the neonate. Elsevier 5a ed. St Luis Missouri, 2011.5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p 22



F4 En forma esquemática se muestra como con la diferente distensibilidad se puede obtener con un incremento de presión un volumen muy diferente de acuerdo en el momento de la curva en que se aplique el aumento de presión. En la parte inferior puede considerarse una pobre distensibilidad, similar a la de un paciente con SDR, en la parte media con adecuada distensibilidad el resultado en volumen es mayor y en la parte alta de la curva tiene una asa estrecha en este caso por sobredistensión. Modificado de: Keszler M, Abubakar K. physiologic principles. En Goldsmith PJ, Karotkin EH, Siede LB: assisted ventilation of the neonate. Elsevier 5a ed. St Luis Missouri, 2011.5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p 36

Resistencia

Otro de los factores que son de gran importancia en la respiración es el concepto de la dificultad que se opone al paso del gas a través de los diferentes tubos y conductos, creando dificultades al flujo el calibre y la longitud de los conductos, pero también se ejerce resistencia por medio de la viscosidad de las secreciones que se encuentran en la luz de estos tubos, en general se representa a través de la fórmula:

$$R = F/\Delta P$$

En donde la F es el flujo y la ΔP es la presión necesaria para movilizar ese flujo de gas. Se considera como una forma generalizada de expresión ya que los conductos del aparato respiratorio van desde la nariz, faringe, laringe, bronquios, unidades respiratorias hasta los alveolos, que disminuye el calibre de estos conductos en forma progresiva. En general por tratarse de un gas en movimiento se considera que la ley de Poiseuille determina el movimiento a través de dos puntos:

$$Q = \varpi r4P/8nL$$

En donde Q es el flujo de gas que es relacionado con ϖ (pi) por la cuarta potencia del radio por la presión necesaria, entre 8 veces n = la resistencia viscosa y L la longitud del conducto.[3] Esto supone que existe un flujo de tipo laminar, que hace que el gas tenga mayor resistencia al paso en la periferia del conducto a diferencia de la parte central, en la realidad por la velocidad del gas o por la resistencia viscosa se puede provocar un flujo turbulento, que aumenta los choques entre las moléculas del gas entre sí mismas y con las paredes, lo que modifica la ecuación; sin embargo, para fines de representación general se dejará en esta forma. La presencia de un flujo turbulento ocasionara más resistencia y por lo tanto más trabajo respiratorio para lograr los mismos volúmenes. Cabe resaltar la importancia que tiene en la resistencia el diámetro de los conductos que en los recién nacidos son pequeños y además si le agregamos una cánula endotraqueal disminuimos el calibre de los mismos y aumentamos la longitud, todo en aumento considerable de la re-

sistencia. De la misma fórmula de Poiseuille se puede derivar la fórmula para resistencia:

$$R \propto L \times \eta / r^4$$

R es la resistencia, L longitud del conducto, η es la viscosidad y r^4 es el radio del conducto a la cuarta potencia.

Por otro lado, en las condiciones clínicas habituales la cantidad de secreciones, meconio, viscosidad de las mismas puede incrementar la resistencia, aumentando la fricción de los gases en la vía aérea.[1-3]

Constante de tiempo

Los dos conceptos de Resistencia (R) y Distensibilidad (D) se relacionan en el tiempo para poder completar el llenado o vaciado del sistema, lo que se conoce como constante de tiempo, es representada con la siguiente fórmula:

$$CT = D \times R$$

Lo que nos indica que el tiempo para el llenado de un sistema es directamente proporcional a la distensibilidad y a la resistencia del sistema, en el caso de los recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) nos podemos imaginar que por la falta de surfactante alveolar, se tiene mala distensibilidad y por el pequeño calibre de sus bronquios, más una cánula endotraqueal se tiene una constante de tiempo pequeña, lo que nos sirve en la asistencia mecánica a la ventilación en poder proporcionar tiempos de ventilación cortos. En general se considera que con una constante de tiempo se vacía 63% del circuito medido y tres constantes de tiempo permiten el vaciado de 95% del mismo circuito.

Volúmenes pulmonares

El sistema pulmonar se debe considerar como cerrado, con una capacidad limitada, en completo llenado se le considera como capacidad pulmonar total (CPT), la cantidad de gas que se mueve en una inspiración y espiración normal se le llama volumen corriente (VC), que es de gran importancia clínica. Este VC multiplicado por la frecuencia respiratoria nos indica el volumen minuto que se expresa en cifras de mL x minuto.

Otros volúmenes que pueden ser de importancia es el volumen inspiratorio de reserva que es la cantidad de gas que puede obtenerse en una inspiración forzada. El volumen de reserva espiratoria, que el gas que puede eliminarse con una espiración forzada.

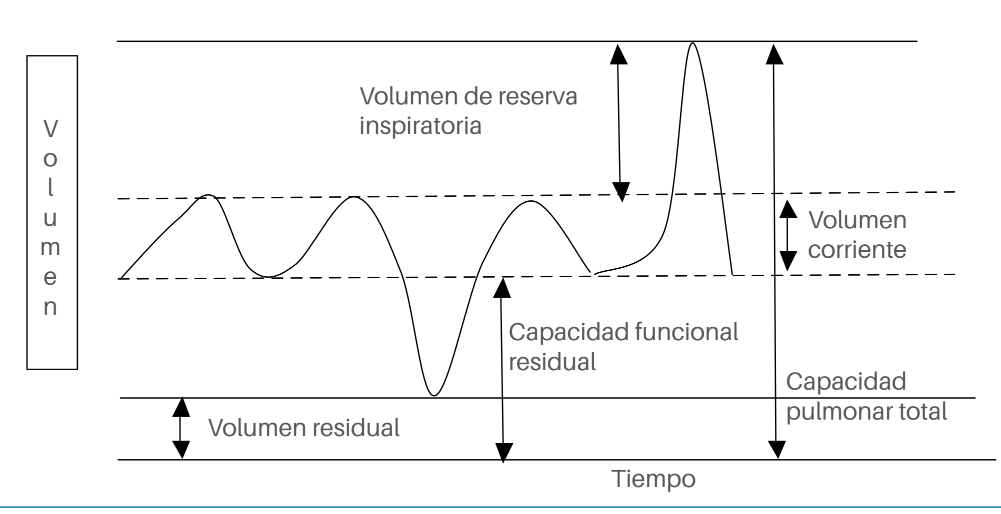
Además se puede medir el volumen residual después de eliminado el volumen de reserva espiratoria, esta cantidad de gas no puede ser expulsada en forma voluntaria. Sumando los volúmenes de reserva espiratoria y el residual se obtiene la capacidad funcional residual. Todo lo anterior esquematizado en la Figura 5.

La cuantificación de estos volúmenes y capacidades del pulmón se han medido y se anotan las principales en el Cuadro 1.

El volumen corriente es la cantidad de gas que se mueve para tener un intercambio de gases a nivel alveolar, pero existe una cantidad de este gas que no interviene en el intercambio, por estar en la vías aéreas, bronquios, tráquea, etcétera, además de una cantidad que se encuentra en alveolos que no están bien perfundidos y no se intercambia el oxígeno y CO_2, a este gas se le conoce como espacio muerto.

Difusión

Para que se realice el intercambio de gases debe llegar una adecuada cantidad de aire a los alveolos y estos a su vez deben tener una adecuada irrigación sanguínea, lo que se conoce como una relación ventilación/perfusión que en condiciones normales debería ser de 1. Sin embargo, las diferentes áreas pulmonares de un mismo individuo tienen zonas de mayor aireación como son las apicales con menor perfusión y las basales que tienen mejor perfusión y menos aireación. Esto cambia con cada niño, con la postura



F5 Representación gráfica de los volúmenes y capacidades pulmonares de un individuo. Se muestra el ciclo respiratorio normal, espiración e inspiración forzadas.
Modificado de: Fanaroff and Martin Neonatal and Perinatal Medicine 10ed, Elsiever, 2015. P 71

Cuadro 1

Principales valores de volumen ventilatorio y estático de un recién nacido de término	
Volumen	Volumen ventilatorio
Volumen corriente	5 a 8 mL/kg
Volumen minuto	200 a 480 mL/kg/min
Espacio muerto	2 a 2.5 mL/kg
Capacidad pulmonar total	50 a 90 mL/kg
Capacidad funcional residual	25 a 30 mL/kg
Capacidad vital	35 a 80 mL/kg
Volumen de gas torácico	30 a 40 mL/kg
Frecuencia respiratoria	40 a 60 por minuto

Sivieri EM, Buthani BK. Spontaneus breathing. En: Sinha SK, Donn SM: Manual of Neonatal Respiratory Care. 2000; 2: 19

que se coloque al niño, que presente zonas atelectásicas y otros factores. Entre los factores extrapulmonares de gran importancia está la distensión abdominal, que en ocasiones llega a ser importante y disminuye la posibilidad de movilización del diafragma, causando hipoventilación. Este punto debe considerarse en todo niño que se asiste con ventilación de bolsa y máscara, ya que puede ser el motivo de fracasar en una reanimación del recién nacido. Es necesario el drenaje del aire gástrico parta poder continuar con su reanimación adecuada.

El volumen corriente es de gran importancia ya que es el que permite una movilización de los gases. Tener un volumen corriente bajo puede significar hipoventilación y el exceso puede llevar a causar también problemas de intercambio causando más cortocircuito de derecha a izquierda por la compresión vascular alveolar además de que es la principal causa de lesión por ventilación a lo que se conoce como **volutrauma**, diferente al que sería causado por el exceso de presión que se llama **barotrauma**.[1]

GENERALIDADES DE VENTILACIÓN MECÁNICA

Con base en los principios antes mencionados, la ventilación mecánica se ha modificado en forma considerable, por mejoría de la tecnología, que permite apoyar, más que suplir los esfuerzos de los niños para su ventilación, disminuyendo el trabajo respiratorio y permitiendo mayor adaptación.

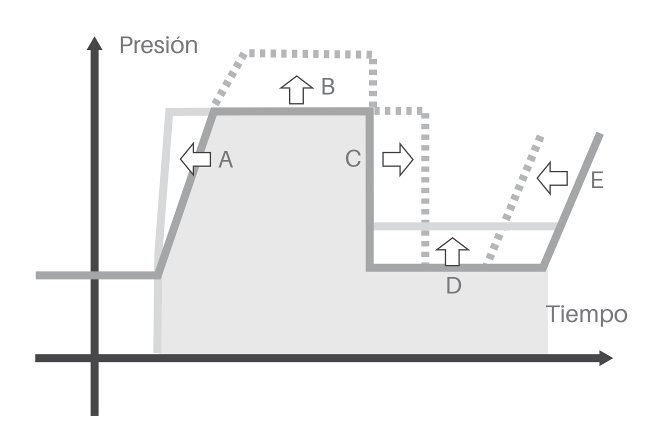


Se utiliza más tempranamente **presión positiva continua** de vías aéreas (CPAP; por sus siglas en inglés), que permitirá una mejor salida del líquido pulmonar, más rápida formación de la CFR y con esto siempre y cuando el niño tenga una respiración espontánea, se puede mantener con este método no invasivo de apoyo a la ventilación que cada vez conocemos mejor sus beneficios aún en muy poca edad gestacional. Asociado al CPAP se usa xantinas, principalmente cafeína, de la cual se tiene una gran evidencia de que disminuye la frecuencia de apneas y es posible obtener mejores resultados neurológicos de estos niños a mediano plazo.[3]

Variables de ventilación

Cuando es necesario apoyo mecánico a la ventilación, se intubará al paciente y se hará apoyo con diferentes modalidades de ventilación. En general, los equipos de ventilación actuales tienen recursos para sincronizar la ventilación y permitir que cada esfuerzo del paciente sea útil y pueda apoyarse con volumen o con presión, con menores riesgos para el niño. La presión máxima o presión pico (PI) en general se trata de administrar la menor posible, que pueda insuflar discretamente el tórax del paciente, dato clínico que puede ser poco objetivo, pero permite saber que el volumen de gas usado es suficiente. Esta presión máxima se usará con un tiempo establecido, de acuerdo con los principios de mecánica, se deben considerar usar tiempos de inspiración cortos que pueden ir de 0.25 a 0.35 cuando se tiene disminuida la distensibilidad, aumentar estos tiempos en pulmonares sanos o displasia broncopulmonar ya establecida. Al terminar la fase inspiratoria se tiene un lapso variable según la frecuencia respiratoria, que es el tiempo espiratorio, durante el cual la presión se trata de no llevar al 0, que equivale a la presión atmosférica, sino que se trata de mantener en unos centímetros de agua arriba de este 0, recomendable 4 a 5 cm, que es la presión positiva al final de la espiración, por las siglas en inglés (PEEP). Esta presión es de gran importancia en la oxigenación de los niños ya que aumenta la presión media ejercida sobre la vía aérea. Para esquematizar se presenta la Figura 6, que muestra la relación de estas presiones, durante el tiempo y quedando el área sombreada o área sobre la curva como representación de la presión media de la vía aérea y nos da una idea de cómo se modifica cuando se hacen cambios en los tiempos o presiones.

Cuando se requiere de altas presiones para oxigenar a un paciente se debe recurrir a otras modalidades de ventilación, que puede ser presión soporte, volumen garantizado o ventilación de alta frecuencia. Todas estas modalidades deben individualizarse y considerar la más adecuada en cada niño. La presión positiva al final de la espiración (PEEP) o lo equivalente CPAP, nos sirve para reanimación neonatal en la sala de parto, mantener una adecuada capacidad funcional residual (CFR), mejorar oxigenación y con bajos riesgos, no es conveniente que esta presión sea menor a 4 cm H_2O ya que el alveolo tendería al colapso y se requerirá de mayores presiones para la distensión.[4-7]



F6 Representación de las presiones que se ejercen en la vía aérea en la ventilación mecánica, su relación con el tiempo que se usan, así como las modificaciones de esta curva con cambios en las variables de ventilación, la zona sombreada es la presión media de la vía aérea. Se modifica con A) aumenta el flujo de gas y hace la curva cuadrada B) Cuando se aumenta la presión pico, C) aumentando el tiempo inspiratorio, D) aumentando la presión positiva al final de la inspiración y E) aumentando la frecuencia de la respiración.
Modificado de: Fanaroff and Martin Neonatal and Perinatal Medicine 10ed, Elsiever, 2015. P 1091.

Oxígeno

En cuanto al oxígeno suplementario, se debe considerar que los prematuros con SDR lo que requieren de primera intención es una presión suficiente para apertura de su vía respiratoria, mejorar la CFR y con esto disminuir el esfuerzo respiratorio necesario y esto mejora la oxigenación, por lo que el oxígeno solo se aportará en la necesidad de cada paciente ya que se cubrió la presión necesaria. La cantidad de oxígeno necesaria ha sido una de las mejores variables para considerar la necesidad de apoyo con surfactante alveolar, ya que un paciente pretérmino que desde el nacimiento se maneja con CPAP, sólo si requiere de mayores concentraciones de 40% se debe aplicar el surfactante exógeno, para lo cual se intubará y se aplicará este fármaco. Así mismo cuando se decida aplicar, se considera lo más prudente estabilizar por algunos minutos y extubar para manejo con CPAP nuevamente o de continuación lo que se conoce como técnica INSURE (INntubar- SURfactante-Extubar), la cantidad de oxígeno a usar puede ser muy baja incluso manejarse con FiO_2 de 0.21 ya que los niños con SDR lo que requieren es de la presión que permite aumentar su CFR. El oxígeno se debe considerar como una de las drogas más usadas en las UCIN; sin embargo, como tal debe tener indicaciones, dosis y momento de retiro, las complicaciones ampliamente conocidas son: la retinopatía del prematuro (ROP), DBP, daño pulmonar agudo. El manejo de este gas debe hacerse con cuidados continuos de los resultados de gases en sangre; sin embargo, por evitar punciones innecesarias, extracciones de sangre se recomienda mantener vigilancia continua de oximetría de pulso en todo niño con apoyo suplementario de oxígeno. Los niveles de saturación en niños de término se han considerado estrictamente al momento de nacer de acuerdo a los minutos de vida. En el seguimiento mantener a los niños entre 90 y 95% se puede considerar sin peligro. En los niños pretérmino no se ha podido definir completamente este punto, ya que para disminuir las complicaciones como ROP, los niveles que se documentaron como útiles son más bajos (entre 86 a 88%), pero estudios amplios al respecto, han demostrado mayor mortalidad en el grupo de pacientes con menor nivel de saturación de pulso. Por lo que ante esta evidencia se considera como no peligroso niveles de saturación un poco más altos y que puede ser entre 90 y 95% en los primeros días.[6,8,9,11,12]

Surfactante exógeno

La distensibilidad se basa en la recuperación elástica de los tejidos y del surfactante exógeno. Por eso al hablar de mecánica de la ventilación en recién nacidos es indispensable tomar en cuenta al surfactante. Este es un complejo molecular formado en los neumocitos tipo II alveolares y que puede estar presente desde las semanas 24 a 25 de la gestación, está formado principalmente por fosfolípidos y de estos la fosfatidilcolina es el principal. Tiene además proteínas que dan una estructura química específica, permite su estabilización en la luz del alveolo y formación de una capa adecuada en este sitio, además estas proteínas tienen una función inmunológica, tiene además grasas neutras. Este complejo tiene una estructura polar y permite disminuir la tensión superficial de los alveolos, lo que hace que no se colapsen los alveolos y que pueda mejorar con esto la distensibilidad. Los productos comerciales hasta ahora disponibles en nuestro país son dos el derivado de cerdos o poractant y el derivado de ganado vacuno o beractant. Ambos productos con fosfolípidos en adecuada cantidad y con proteínas, han demostrado utilidad y los estudios no muestran diferencias sustanciales entre los resultados de ambos. Existe diferencia en la concentración de los productos siendo necesario menor cantidad de volumen en el de portactant para ministrar en los pequeños. El uso temprano de surfactante en prematuros ha demostrado disminución de mortalidad, barotrauma,



displasia broncopulmonar. La ministración puede ser profiláctica en los 30 minutos de vida, o de rescate temprano cuando se usa en las dos primeras horas de vida. Los trabajos realizados antes del 2010, consideraban la necesidad de usar el producto en forma preventiva en todos los niños menores de 30 semanas; sin embargo, recientemente se demuestra que el uso de CPAP inmediato al nacer permite disminuir las necesidades de surfactante exógeno en más de 40% de los casos, por lo que actualmente se acepta que si se usa tempranamente el CPAP y el niño requiere de más de 40% de oxígeno para poder tener una saturación adecuada, es conveniente usar una dosis del surfactante y extubar, para pasar nuevamente al CPAP, lo que se conoce como INSURE (INtubar-SURfactante-Extubar). Esto disminuye los riesgos de la asistencia a la ventilación y mantendrá al niño con métodos no invasivos de apoyo a la ventilación. Cuando es necesario intubar a un pretérmino para lograr estabilizar durante la reanimación al nacer, está indicado utilizar surfactante alveolar que mejorará la distensibilidad y permite disminuir las necesidades de apoyo. En todos los casos que ya se maneja con CPAP y las necesidades de oxígeno aumentan a más de 50% para mantener su saturación de pulso adecuada, es necesaria una segunda hasta una tercera dosis de este producto a las 8 a 12 horas de su ministración inicial, de acuerdo a cada producto utilizado. Cuando se ha usado el surfactante exógeno existe mejoría inmediata del paciente, requiriendo menor presión de insuflación y menor concentración de oxígeno, por lo que el clínico debe estar cerca de su paciente para modificar el apoyo en forma progresiva.[6,7,10,11,13]

Complicaciones

En cualquiera de las modalidades de ventilación se debe hacer cuidado especial de las complicaciones inmediatas, mediatas y tardías. Tratar de prevenir estas complicaciones debe ser uno de los objetivos iniciales. Por lo que desde que se inicia el apoyo en cualquiera de las modalidades debe considerarse un plan de retiro, incluyendo el suplemento de oxígeno.

Las complicaciones más frecuentes en la asistencia mecánica a la ventilación están: barotrauma, volutrauma, neumonía, disminución del gasto cardiaco, lesión de la vía aérea, hemorragia pulmonar, obstrucción de cánula. Estas complicaciones han demostrado que el principal factor de riesgo es la edad gestacional y peso, entre menor sean estos los riesgos aumentan. Las diferentes técnicas de apoyo a la ventilación tratan de disminuir estas complicaciones, haciendo más amigables las curvas de presión volumen que se desprenden al paciente, equipos más sensibles y con más alarmas. Pero hasta ahora seguimos dependiendo en la mayoría de los caos de una vigilancia cuidadosa de nuestros equipos de enfermería y médicos encargados de las UCI, quienes deben tener un conocimiento amplio de las variables fisiológicas del paciente y los cambios que se tienen en relación con las complicaciones, que se pueden identificar tempranamente y tratarse con oportunidad. El uso de sedación y relajación muscular en los pacientes asistidos a la ventilación puede aumentar las complicaciones, la relajación muscular pocas veces es necesaria. La analgesia no debe ser rutinaria pero sí evaluar las necesidades en cada paciente y administrar los fármacos apropiados. A mediano y largo plazo puede haber DBP, ROP, estenosis subglótica.[14] Complicaciones relacionadas principalmente con el uso excesivo de oxígeno, lo que se ha tratado en el apartado correspondiente a uso de oxígeno. Existe una correlación directa con inestabilidad de la saturación de pulso con lesión de DBP y ROP, por lo que los esfuerzos van en relación con el uso de la menor cantidad de oxígeno necesaria, aún no se establece por completo los niveles adecuados en estos paciente. Por otro lado, se ha demostrado la falta de ganancia de peso en los paciente de muy poca edad gestacional con el desarrollo de patología crónica como DBP y ROP, por lo que la recomendación es de alimentar en forma temprana con los aportes máximos posibles y de ser necesario tener un plan de administración mixta de nutrientes tanto VO como IV. El aporte de nutrimentos específicos como el ácido docosahexaenoico (DHA) parece disminuir la frecuencia de estas dos enfermedades, los resultados de la suplementación con este ácido graso aún no son concluyentes.[9,15]

CUIDADOS GENERALES

Alimentación

Como cuidado fundamental de todos los niños a quienes se apoya a la ventilación es el aporte nutricio apropiado y suficiente. Es necesario considerar desde el nacimiento o al ingreso a la UCIN del niño, un plan de nutrición, lo más dinámico posible cuando más pequeño sea de edad gestacional, el aporte de nutrición enteral es lo más apropiado, con las limitaciones relacionadas a riesgo de complicaciones, como la enterocolitis necrosante (ECN), cuando no es posible alimentación enteral completa se puede usar el estímulo enteral lo más temprano posible. Cuando no es posible usar la vía enteral o se considera que será insuficiente, es necesario el apoyo de nutrición parenteral, que puede darse desde las primeras horas de vida, cuando se considere no posible la alimentación completa por vía enteral, siempre considerar que los niños pretérmino requieren de aporte de proteínas alto desde el primer día de vida, de ser posible con uso de proteínas altas considerando la edad gestacional, los más pequeños deben iniciar con aporte más elevado, que les permitirá mayor síntesis de proteínas con balance nitrogenado positivo, con el consecuente desarrollo físico y del sistema nervioso adecuadamente.[10]

Antimicrobianos

El uso cauteloso de antimicrobianos es fundamental en una UCIN, los riesgos de infección son muchos por el simple hecho de la edad de gestación, uso de catéteres intravenosos, invasión en el apoyo ventilatorio, ayuno y otros factores, esto hace que se administren muchos antimicrobianos profilácticos; sin embargo, también se ha podido documentar los riesgos de estas prácticas, documentándose mayor frecuencia de sepsis tardía, más frecuencia de ECN en niños que se les dio por tiempo prolongado antimicrobianos en sepsis temprana no demostrada, como es el caso de los antibióticos profilácticos, comparado con los niños a los que no se les administró antimicrobiano o se suspendieron en los primeros tres días, si se demostraba que no había infección activa. El uso inadecuado de antimicrobianos, pone en riesgo al niño, su microbiota del momento y posiblemente de años posteriores, pero también modifica la bacteriología de cada UCIN y pone en riesgo de sobre infecciones al propio niño y a otros de la misma UCIN. No se ha demostrado utilidad usar antimicrobianos profilácticos por el solo hecho de aplicar un catéter intravascular o por intubar a un paciente, por lo que no se recomienda la ministración profiláctica de antimicrobianos. Por ser la sepsis neonatal un padecimiento de manifestaciones poco específicas es frecuente que se confunda o que se considere necesario el aporte de estos medicamentos en forma excesiva, cuando se usa el antimicrobianos, de acuerdo a la evolución clínica, exámenes de laboratorio que estudien la respuesta inflamatoria como biometría hemática (BH), proteína C reactiva, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular. Además de cultivos de sangre o de otras secreciones corporales, en cuanto se tenga integrado estos resultados que puede ser en 48 a 72 horas se puede considerar el suspender los antimicrobianos. El tratamiento temprano de la sepsis es determinante para el pronóstico, pero también el uso inadecuado de antimicrobianos puede ser perjudicial para el mismo paciente y el resto de nuestros pacientes en la UCIN por los cambios de la bacteriología del ambiente. Son necesarias campañas constantes y efectivas de un adecuado lavado de manos en cada UCIN, nunca está de más el lavado de manos en la oportunidad adecuada, esto puede disminuir en forma notable la cantidad de infecciones relacionadas a catéter intravenoso, así como de neumonías, asociadas a ventilación o no. Además de micosis locales o sistémicas. Una adecuada política de aseo de manos es indispensable en la vigilancia de las UCIN.[16]



Esteroides

Los esteroides usados antes del nacimiento han demostrado utilidad para disminuir DBP, ROP, ECN, por lo que la recomendación de su uso ha quedado en la mayoría de las guías de práctica clínica en todos los países. Sin embargo, en el uso posnatal, existe una gran controversia de manejo ya que se ha documentado tiene complicaciones importantes en el neurodesarrollo de los niños, siendo la evidencia fuerte, por lo que no se debe considerar como uso liberal de estos fármacos. Existe evidencia de beneficios para ayudar a la extubación en casos que han fracaso el destete del ventilador, con esquemas cortos y dosis bajas. No parece haber utilidad en disminuir la DBP.[17] Las recomendaciones deben ser estrictas con esquemas bien planeados y comentados con los padres.

Educación e investigación

La Neonatología tiene avances diariamente, no se puede uno mantener al margen de estos y siempre es necesario tener las bases fundamentales de discriminación de los trabajos y trabajos en que falta evidencia para que se modifiquen nuestras conductas de tratamiento o estudio. Antes de usar cualquier tratamiento médico debemos conocer con precisión los resultados de análisis amplios, de revisiones sistemáticas y de lo contrario el sólo basarse en uno o pocos datos, debe considerarse como un tratamiento no establecido y si se considera necesario, comentar con los padres y solicitar su autorización por escrito informando de los beneficios posibles y los riesgos.

Así mismo, como parte de nuestro trabajo diario se puede o debe hacer una investigación de la atención cotidiana de nuestros pacientes los resultados, las dudas, las posibles modificaciones de estudio y tratamiento que beneficien los mejores resultados y disminuyan los costos de atención si es posible. Esto cuando se registra adecuadamente puede dar resultados de investigación que sean publicados o difundidos en los foros apropiados y pueda compararse los resultados con otros centros de atención de neonatos. La investigación puede ser sencilla, pero de buena calidad y dará mejoras en el tratamiento futuro de los niños.

Cuidados paliativos

Por último y no porque sea menos importante se debe considerar que existen niños que por la gravedad de su enfermedad, por la escasa edad de gestación o por malformaciones no compatibles con la vida, no van a tener buenos resultados con los tratamientos habituales, no es recomendable iniciar asistencia a la ventilación y menos con otro tipo de esfuerzos que prolonguen la enfermedad, sin curación posible, por lo que se debe plantear en cuanto se hace estas consideraciones de modificar las conductas de tratamiento a proporcionar sólo alimentación, líquidos, confort, con manejo del dolor y evitar tratamientos fútiles, con apoyo de un equipo dedicado a cuidados paliativos si existe en su unidad o por los mismos médicos y enfermeras tratantes, pero con un plan establecido, mismo que debe comentarse con los padres del paciente y mantener estrecha comunicación con ellos y hacerlos participar activamente en las decisiones de estos pacientes. Todo niño tiene derecho a morir en forma digna por lo que los cuidados paliativos deben estar siempre presentes en las guías de manejo de pacientes neonatales y de otras edades. Debe quedar claro que no se abandona al paciente y sí que se darán los cuidados necesarios.[18,19]

Taquipnea transitoria del recién nacido

Dr. Raúl Villegas Silva
Dra. Dina Villanueva García

INTRODUCCIÓN

La taquipnea transitoria del recién nacido (TTN), ha sido también conocida *como síndrome de pulmón húmedo, o síndrome de dificultad respiratoria tipo II.* Fue descrita por primera vez por Avery, en 1966.

El nacimiento de un niño es precedido por varios cambios para prepararse para la transición de la vida intrauterina a la extrauterina. Los cinco eventos más importantes que establecen a los pulmones como un órgano de intercambio gaseoso al nacer son: la eliminación del líquido pulmonar fetal, el establecimiento de la respiración espontánea, disminución de la resistencia vascular pulmonar, la liberación de surfactante, y el cese del cortocircuito de derecha a izquierda de la sangre venosa que regresa al corazón.[1,2]

La TTN es una condición frecuente en el recién nacido de término, principalmente los de 37 a 38 semanas de gestación que se les llama de término temprano (RNTt) y prematuro tardío (RNPTt) que tiene entre $34^{0/7}$ y $36^{6/7}$ semanas de gestación. La frecuencia real no se conoce, se ha estimado una incidencia entre 0.5 y 2.8% de todos los partos y de 1 a 30% de los recién nacidos por cesárea electiva. Como muestra, en la revisión de los motivos de ingreso a las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) de Canadá, se mostró que de 6 600 admitidos en las UCIN, 44.2% eran RNPTt, 26.2% eran RNTt y sólo 29.6% eran RNT. Estos niños fueron los que requirieron más frecuentemente de asistencia a la ventilación, incluyendo el CPAP 34.4% los RNPTt, contra 30.9% en RNTt y 27.1% RNT. Con lo que se puede calcular las necesidades de cama-paciente y gastos económicos que esto ocasiona. Es la causa más frecuente de dificultad respiratoria neonatal, cuantificándose hasta 40% de los ingresos a UCIN por patología respiratoria.[2-4]

DEFINICIÓN

Se trata de una enfermedad respiratoria que se presenta desde el momento del nacimiento del niño, secundario a la inadecuada movilización del líquido pulmonar en la transición de la vida intrauterina y extrauterina. Se caracteriza por la presencia de aumento de la frecuencia respiratoria y se pueden agregar algunos otros datos de incremento en el trabajo respiratorio como puede ser: *tiraje*, quejido, aleteo nasal y cianosis. Puede confundirse con diferentes momentos de otras enfermedades, como un síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en su inicio o neumonía no grave así como con un proceso de adaptación más lento.[3,4]

FISIOPATOLOGÍA

TTN resulta del retardo en la eliminación del líquido pulmonar al nacer, esta eliminación es realizada en forma activa por mecanismos de transporte de membrana, que en la vida fetal producen el líquido pulmonar y al final de la gestación por estímulos hormonales que modifican los mecanismos celulares se produce la absorción. El líquido pulmonar contribuye con el volumen de líquido amniótico con un volumen de producción que oscila de 2 mL/k/h en la parte inicial del embarazo a 5 mL/k/h en gestación de término, contribuyendo así de un tercio a la mitad del movimiento diario del líquido amniótico,[5] su producción está mediada por interesantes mecanismos de paso activo a través de bomba de sodio/potasio ATPasa que intercambia sodio por potasio en las células epiteliales dístales del pulmón, lo que produce salida de cloro de la



célula al espacio alveolar, esto provoca un gradiente eléctrico que permite el flujo a través de uniones intercelulares Na y en forma pasiva de cloro y agua, con la formación del líquido pulmonar continuo. Lo que produce flujos durante las primeras semanas de la gestación y cambia la dirección del flujo en forma contraria al final de ella y las primeras horas después del nacimiento. Este cambio radical está influido por catecolaminas que aumentan temporalmente cuando el feto se expone al trabajo de parto. El cambio de flujo está determinado por canales de sodio que se encuentran sobre la membrana de las células epiteliales pulmonares en su cara que está dirigida a la luz alveolar y tiene un paso continuo de sodio al interior de la célula, salida de potasio en dirección del intersticio y con esto se crea un gradiente que hace un paso intercelular de Cl y agua al espacio intersticial. Estos canales de sodio de las membranas de células pulmonares en su cara alveolar, se estudiaron adecuadamente por medio de experimentos en animales usando amiloride que es un inhibidor de la bomba de sodio, que al instilárselo en ratones recién nacidos presentaban problemas con la eliminación del líquido pulmonar y clínicamente desarrollaban insuficiencia respiratoria.[5,2]

Aunque el mecanismo de la bomba de sodio que elimina el líquido pulmonar está demostrado y es el más aceptado, quedan dudas de que sea el único mecanismo: el tiempo necesario para la reabsorción completa de líquido podría ser de horas y no minutos como se observa cotidianamente el nacimiento de un niño y se ha demostrado con diferentes métodos de imagen. También es cierto que al momento del nacimiento de un niño, vía vaginal, con la expulsión de la cabeza y aún sin la salida del tórax, podemos observar la salida de abundante líquido por nariz y boca, que podría considerarse por la expresión de este tórax, por el canal vaginal, aunque puede considerarse que la cabeza y hombros producen mucho mayor resistencia a la salida que el tórax; sin embargo, los movimientos a través del canal de parto flexionan el tórax, aumentan la presión abdominal y con esto la presión del diafragma sobre el tórax con lo que produce la salida de este líquido pulmonar a la vía aérea en el momento del parto, siendo este uno más de los mecanismos que permiten la salida de líquido pulmonar al momento de nacer.[7,8]

Además de estos dos mecanismos de salida del líquido pulmonar, bomba de sodio y los cambios de presión en canal de parto, existen trabajos con radiología que demuestran que en conejos recién nacidos se encuentra aún líquido en vía aérea central y pulmones, cuando se inician los movimientos respiratorios, se inicia el desplazamiento del líquido por aire, al cabo de 3 a 5 respiraciones, el pulmón se encuentra casi completamente *aireado*. El mecanismo propuesto es interesante y debe considerarse que cuando el niño inspira, disminuye la presión intrapleural, con esto la intrapulmonar, dilata la vía aérea y esto permite el paso del aire alrededor de las paredes de bronquios y alveolos, con cada movimiento se va llenando de gas los alveolos. El líquido pulmonar es desplazado a través de las membranas semipermeables de los tejidos pulmonares, pleurales con diferencia de presión hidrostática gracias a la gran distensibilidad de los tejidos pulmonares y pleurales permite el paso de todo el volumen pulmonar a estos tejidos que finalmente acabará en los vasos sanguíneos en una distribución general. La salida del líquido pulmonar se asocia entonces a la acumulación de gas, esto es la capacidad funcional residual.[7,8] Para mantenerla se requiere del factor tensoactivo alveolar y la distensibilidad de los tejidos. Estos conceptos del vaciado del líquido pulmonar son muy importantes cuando se trata de planear estrategias que mejoren la ventilación del recién nacido. Por ejemplo, el uso de presión positiva continua de vías aéreas (CPAP) o presión positiva al final de la espiración (PEEP) en la ventilación convencional, ya que de no usarse suficiente presión el pulmón tiende a colapsarse y pasar nuevamente el líquido de los tejidos peripulmonares al interior del pulmón, lo que empeoraría al niño. Ha sido contradictoria la opinión de diversos trabajos sobre el papel de la cesárea electiva, ha sido considerada como el principal factor desde hace tiempo; sin embargo, actualmente en estudios epidemiológicos más controlados, la evidencia sugiere que no es en sí mismo la cesárea el factor de riesgo de desarrollar la TTRN, es probable que por los mecanismos antes mencionados, que la falta de trabajo de parto sea la verdadera causa de este problema respiratorio que se asocia a disminución de la absorción del líquido pulmonar.[9-11] Otra de las variables estudiadas aunque no completamente definida es el tipo de anestesia usada en la cesárea, ya que al parecer es más frecuente con uso de anestesia general, dato que puede estar sesgado ya que se usa esta anestesia sólo en casos graves.[12]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, por las características mencionadas, de tratarse de niños RNPTt o RNTt, con dificultad respiratoria no grave. Con frecuencia es un diagnóstico de exclusión con otras alteraciones respiratorias como; SDR, neumonía, neumotórax. TTN se presenta generalmente al nacer con taquipnea, retracción, tiros, aleteo. La frecuencia respiratoria es entre 80 a 100 respiraciones por minuto o superior. Debido a que muchos RN presentan taquipnea durante un periodo corto después del nacimiento, se denominan como *retraso en la transición*. Esto puede ser parte del espectro de los síndromes de retención de líquido pulmonar fetal con TTN. Cualquier tiempo de corte elegido para la duración de la taquipnea *normal o mala adaptación y una TTRN* es arbitraria, pero puede variar de 2 a 6 horas. En general, los niños con TTRN evolucionan bien con mínimo apoyo respiratorio y se recuperan generalmente en 48 a 72 horas después del nacimiento. Existen casos que se agravan, con hipoxemia de grados variables, pero puede ser muy grave a pesar de apoyo ventilatorio e incluso han llegado a usarse sistemas avanzados de oxigenación. En estos pacientes se debe descartar complicaciones asociadas a las maniobras de reanimación como barotrauma, con neumomediastino o neumotórax, estas lesiones deben identificarse por estudio de radiología de tórax.[13]

En algunos casos que afortunadamente son de poca frecuencia, existe hipertensión arterial pulmonar persistente (HPP) y causa hipoxemia grave, puede ser necesario uso de óxido nítrico y/o ventilación de alta frecuencia. En estos niños se ha considerado como causa posible el uso de oxígeno en altas concentraciones para la reanimación al nacimiento, con lo que no existe un llenado pulmonar con una mezcla de gases, con lo que el oxígeno se difunde a capilares se vacía el alveolo y esto produce colapso difuso, mala ventilación muchos cortocircuitos y empeoramiento de la oxigenación. Por lo que se requiere de formas de oxigenación diferentes, tratando de disminuir la hipertensión arterial pulmonar.

Cuando la sintomatología se prolonga más de 5 días debe hacerse diagnóstico diferencial con neumonía, cardiopatía congénita, síndrome de aspiración de meconio.[13]

Radiografía de tórax

Es un estudio muy útil en esta entidad ya que como se mencionó, puede ser un diagnóstico de exclusión, es necesario investigar otras enfermedades. En la TTRN puede encontrarse una imagen casi normal, o lo más característico sería: congestión parahiliar de tipo radiante simétrico, debido a linfáticos periarteriales engrosados, leve radioopacidad y sobredistensión pulmonar, con evidencia de edema peribronquial intersticial y edema de los septos interlobares que da una imagen de *corazón peludo* y aumento de la opacidad en las cisuras, por mayor cantidad de líquido. Estas alteraciones a menudo desaparecen en 2 días, la desaparición total de los hallazgos perihiliares puede requerir de 3 a 7 días.[14]

Ultrasonido

Algunos autores han considerado al ultrasonido (US) de pulmón como un arma de utilidad en los diferentes padecimientos del periodo neonatal, en estos casos se podría encontrar el límite pleural y un espacio pulmonar como normal y presencia de líneas transversales largas, que se les ha llamado líneas B, cercanas.



Las imágenes en otras condiciones pulmonares son diferentes. Este estudio requiere como en todo ultrasonido de una búsqueda por el experto y depende más de su habilidad que del equipo que se use, por lo que no se ha generalizado su uso.[15]

Estudios de gases en sangre

Son indispensables para evaluar el grado de insuficiencia respiratoria y se deben realizar en todos los niños que se use oxígeno suplementario. La saturación de pulso será el método más apropiado para el seguimiento y toma de decisiones posteriormente.

Estudios complementarios

Puede considerarse básicamente la oximetría continua de pulso, cuando existe prolongación del cuadro o existe duda de patología concomitante sería de utilidad los gases en sangre, biometría hemática y reactantes de fase aguda, sólo en los casos de que el cuadro clínico pueda dejar duda.

Así mismo la ecocardiografía se dejará cuando existe la duda de defecto cardiaco estructural o que existe hipertensión arterial pulmonar persistente.

TRATAMIENTO

Por lo general la evolución es benigna y autolimitada en 48 a 72 horas; sin embargo, el manejo debe considerarse para mantener la capacidad funcional pulmonar del pequeño, y que se facilite o mejore la reabsorción del líquido pulmonar. Consideramos conveniente resaltar los siguientes puntos:

En la reanimación

1. Cuando sabemos que va a nacer vía cesárea y sin trabajo de parto activo, un RNPTt o un RNTt debe considerarse el riesgo de que desarrolle TTRN.
2. En niños que requieran maniobras avanzadas de reanimación, debe evitarse el uso de altas concentraciones de oxígeno, como está establecido en el manual de reanimación neonatal.[16]
3. Es conveniente en todo pretérmino realizar la reanimación avanzada con el uso de PEEP o CPAP para lograr o mantener una adecuada capacidad funcional residual.

En el seguimiento:

1. Mantener la menor concentración de oxígeno necesaria para mantener una adecuada saturación de pulso: entre 88 a 95 %.
2. Aportar los líquidos basales habituales o con discreta restricción por 24 a 48 horas. En trabajo reciente se demuestra que una restricción leve o moderada de líquidos, iniciando con 60 mL/kg/día no causa problemas y puede disminuir el tiempo de estancia.[17]
3. Iniciar tempranamente el aporte nutricio suficiente si es posible por vía enteral, la succión debe ser cautelosa, dependiendo de los datos de dificultad respiratoria. Cuando la FR es mayor de 70 x´, es necesario usar sonda gástrica u orogástrica para alimentación.
4. Cuando la dificultad respiratoria es moderada a grave se recomienda dejar en ayuno y dar aporte intravenoso.
5. En casos de dificultad respiratoria importante a pesar de apoyo con CPAP, si requiere de ventilación mecánica o altas concentraciones de oxígeno, está recomendado una dosis de surfactante exógeno, los límites con SDR no siempre son precisos, puede haber niños con consumo importante de surfactante endógeno, que requieren de este suplemento.[18]
6. No se ha demostrado que los esteroides, diurético y algunos otros fármacos sean de utilidad para disminuir la gravedad ni el tiempo de evolución del padecimiento.[19,20]
7. En los casos habituales de TTRN con hipoxemia ausente o leve el manejo se hace con el uso de CPAP, con resultados adecuados.
8. Cuando se ha complicado con hipertensión arterial pulmonar persistente con hipoxemia, se recurre a estrategias de ventilación con ventilación mecánica, no agresiva y si es necesario, ventilación mecánica que con muy poca frecuencia puede ser necesario llegar a usar ventilación de alta frecuencia, óxido nítrico y/o sildenafil, de acuerdo a las mediciones de hipoxemia y de las cifras de presión pulmonar que se puedan realizar por ecocardiografía. El manejo detallado de la HPP puede revisarse en el capítulo correspondiente en este libro.
9. El pronóstico por lo general es benigno y en 24 a 48 horas puede disminuirse el apoyo y retirar, el alta será en 72 a 96 horas de nacido el paciente.
10. Las complicaciones más frecuentes de la TTRN son: neumonía, HPP, sepsis relacionada al catéter, hipoxemia persistente. En algunos casos se desarrolla un cuadro que por imagen radiológica sugiere un SDR, en ocasiones no se sabe si es la causa de su patología o el efecto del consumo del surfactante endógeno.

El enfoque ideal para la prevención de TTN es reducir la incidencia de la cesárea, la cual ha ido en aumento y contribuye significativamente a la morbilidad respiratoria en recién nacidos a término. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda la programación de cesárea electiva > 39 semanas de gestación en base a la fecha de la última menstruación o esperar el inicio de trabajo de parto espontáneo.[21]



Síndrome de dificultad respiratoria

Dra. Mónica Villa Guillén
Dra. Dina Villanueva García

INTRODUCCIÓN

De los 130 millones de recién nacidos que nacen cada año en el mundo, mueren 10.7millones de niños menores a 5 años de edad. De ellos, 4 millones se encuentra en las primeras 4 semanas de vida y otros 3 millones nacen muertos. La muerte neonatal, generalmente resulta de complicaciones por prematuridad, asfixia, trauma durante el embarazo, infecciones, malformaciones graves y otras causas perinatales. La proporción que se atribuye a cada causa varía según el área de estudio; donde la mortalidad es menor, la prematuridad y las malformaciones juegan un papel muy importante y donde la mortalidad es mayor, la asfixia, tétanos e infecciones se presentan con mayor frecuencia. La mayoría de estas muertes ocurre en países no industrializados, frecuentemente por infección, prematuridad y asfixia perinatal.[1,2]

En el recién nacido pretérmino (RNP), el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), atribuible a déficit o ausencia de factor tensoactivo o surfactante pulmonar, es la principal causa de ingreso en las unidades de cuidado intensivo neonatal y su mortalidad es elevada. La incidencia y gravedad del SDR es inversamente proporcional a la edad de gestación, de acuerdo al reporte del EuroNeoNet de 2010, afecta a 57% de los RNP entre 30 y 31 semanas de edad de gestación (SEG), 76% entre 28 y 29 SEG y 92% entre 24 y 25 SEG.[3,4]

DEFINICIÓN

Se define como SDR al cuadro clínico caracterizado por dificultad respiratoria progresiva en el RNP secundaria a deficiencia de factor tensoactivo pulmonar en ausencia de una malformación congénita (ejemplo; hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática), que en su curso natural puede iniciar tan pronto como al nacer o pocas horas después del mismo y evolucionar en gravedad en los 2 primeros días de vida extrauterina, el cual, si no recibe tratamiento adecuado, puede llevar a hipoxia progresiva e insuficiencia respiratoria grave y contribuir con una significativa proporción de la morbilidad y mortalidad inmediata y a largo plazo, además con un aumento considerable de los costos del cuidado intensivo neonatal. Por tal motivo, varias intervenciones han sido y son utilizadas para estimular la maduración pulmonar fetal y de esta manera reducir el riesgo de SDR en el RNP.[4,5]

La Red Neonatal de Vermont Oxford define SDR como el RN que tiene un PaO_2 < 50 mm Hg (< 6.6 kPa) en aire ambiente, cianosis central en aire ambiente o necesidad de oxígeno suplementario para mantener PaO_2 > 50 mm Hg (> 6.6 kPa) así como la apariencia clásica de la radiografía de tórax.[6]

FISIOPATOGENIA

El desarrollo y el crecimiento del pulmón es una mezcla notable de la interacción ambiental, genética y local. La prematuridad y la ventilación mecánica al nacimiento aumentan claramente el número de las células del músculo liso. La estructura y las proporciones de las vías aéreas y de los pulmones del RN son diferentes a la del adulto, y la distensibilidad de la pared torácica relativamente mayor puede acentuar las diferencias funcionales.

El SDR es la insuficiencia respiratoria secundaria a la asociación entre la deficiencia de factor tensoactivo pulmonar e inmadurez pulmonar, el defecto básico es por producción deficiente de surfactante por los neumocitos tipo II; o por lesión del pulmón lo que produce edema pulmonar con inactivación de esta sustancia tensoactiva. Las reservas de lípidos en los RN con SDR son < 10 mg/kg comparado con los del RN de término 100 mg/kg. La función principal del surfactante es disminuir la tensión en la superficie de los alveolos. Al momento de nacer, la primera respiración necesita una elevada presión inspiratoria para distender los pulmones, en condiciones normales, son capaces de retener hasta 40% de volumen de aire residual tras el primer ciclo respiratorio, de modo que en los ciclos subsiguientes, será necesaria una presión inspiratoria menor. Si existe deficiencia de surfactante, los pulmones tenderán a colapsarse en los ciclos sucesivos, lo que obliga al RN a efectuar un mayor trabajo respiratorio, tan intenso como la primera inspiración. La rigidez de los pulmones atelectásicos se complica con la flexibilidad de la pared torácica, que se retrae al descender el diafragma lo que lleva a una hipoxemia progresiva, si el colapso es masivo, se produce también insuficiencia ventilatoria con hipercarbia, que se aumenta por la fatiga de los músculos respiratorios. La hipoxemia y acidosis elevan la resistencia vascular pulmonar que agrava aun más al RN. Las alteraciones funcionales características de este síndrome son: disminución de la distensibilidad pulmonar y de la capacidad residual funcional con alteración de la relación ventilación/perfusión (V/P). El resultado patológico es la aparición de un exudado rico en fibrina y proteínas en el espacio alveolar lo que forma membranas hialinas las cuáles constituyen una barrera para el intercambio gaseoso que provoca mayor disminución de la síntesis de surfactante y grave alteración en intercambio gaseoso. Diversas hormonas regulan la síntesis de surfactante como factores de crecimiento entre ellos el epidérmico, el cortisol, la insulina, la prolactina y la tiroxina, el papel de los glucocorticoides es especialmente importante, ya que inducen la formación de lípidos y apoproteínas del surfactante fetal (Figura 7).[7-9]

CUADRO CLÍNICO

La dificultad respiratoria, se presenta al nacer o dentro de las primeras 4 a 6 horas de vida extrauterina, con la presencia de incremento de la frecuencia respiratoria, para tratar de compensar la disminución en volumen corriente, aleteo nasal por disminución de la resistencia de las vías aéreas superiores, quejido espiratorio como intento de producir una presión positiva al final de la espiración al exhalar contra una glotis cerrada, retracciones porque el RN utiliza los músculos accesorios de la respiración para ayudar a superar el aumento de la presión requerida y tratar de proporcionar un adecuado volumen pulmonar y, cianosis secundaria a la alteración en oxigenación en la cual hay más de 5 g/dL de hemoglobina desoxigenada. Se auscultan ruidos respiratorios disminuidos en ambos hemitórax. Con frecuencia hay alteraciones hemodinámicas (llenado capilar prolongado e hipotensión arterial). La gravedad es mayor cuando se asocia con asfixia, hipotermia y acidosis.[8,9]

DIAGNÓSTICO

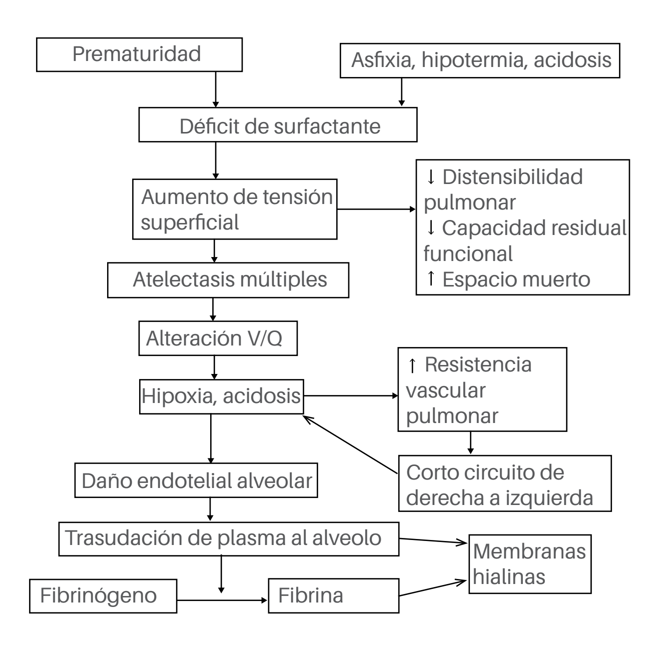
Prenatal

Laboratorio. La amniocentesis permite la evaluación de la madurez pulmonar a través de pruebas como la de relación lecitina/esfingomielina (L/E) en líquido amniótico. Sí la relación L/E es 2:1 existe un riesgo bajo, si es menor de 1:1, el riesgo de presentar SDR es alto.

Gasometría. La presencia de un pulmón con vías áreas relativamente bien perfundidas pero mal ventiladas resulta en una alteración de la V/P con hipoxemia e hipercarbia, acompañados de acidosis respiratoria y metabólica.[8,9]

Radiografía de tórax. (Figura 8) Radioopacidad acentuada, que es menos aparente cuando el paciente se encuentra con apoyo ventilatorio, la presencia de infiltrado fino granular que ocasiona las imágenes características de *vidrio* esmerilado que es el resultado de la visualización de bronquiolos terminales

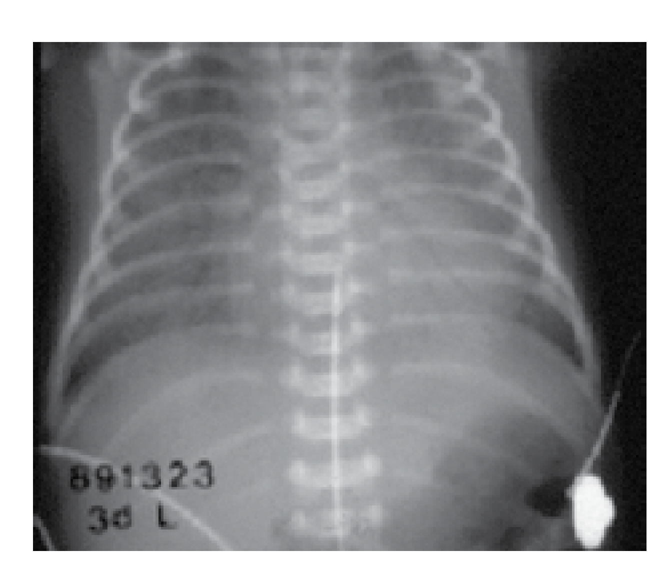

contenido



F7 Fisiopatología de SDR

distendidos y conductos alveolares secundarios a atelectasias alveolares generalizadas y la presencia de broncograma aéreo que se extiende hasta las porciones distales del pulmón.[10] El SDR se clasifica en 4 grados radiológicos:

- GRADO I: Infiltrado reticulogranular fino y homogéneo como *vidrio esmerilado*
- GRADO II: Similar al anterior, pero más denso y con broncograma aéreo más visible
- GRADO III: Opacificación alveolar difusa y confluente con menor volumen pulmonar.
- GRADO IV: *pulmón blanco*. Ausencia casi total del aire en el parénquima pulmonar, cuya densidad no se distingue de la silueta cardiaca.



F8 Radiografía de tórax que muestra infiltrado reticulonodular y broncograma aéreo que corresponden a un SDR grado II.

TRATAMIENTO

A pesar de los avances actuales en el tratamiento perinatal del SDR, todavía existen controversias en el mismo. Se presentan las Recomendaciones reportadas en las Guías del Consenso Europeo para el tratamiento del SDR.[6]

Prevención. Es fundamental una adecuada atención prenatal para tratar de evitar la prematuridad.

Esteroides prenatales. Las recomendaciones de uso se presentan en el Cuadro 2.

Actualmente, la intervención más investigada para inducir madurez pulmonar fetal es la ministración de esteroides prenatal (EP) a la madre. Posterior al primer estudio aleatorizado que Liggins reportó en 1972, el uso de EP se ha convertido en una de las intervenciones más empleadas en Medicina Perinatal, con reconocidos beneficios.[11]

En 1994. Los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés, *National Institutes of Health*) concluyeron que el uso de esteroides prenatal disminuyó significativamente la mortalidad neonatal, SDR, hemorragia intraventricular (HIV) con riesgos no probados a corto y largo plazo en el RN. Se recomendó ministrarse EP a toda mujer entre las 23 y 34 semanas de gestación en riesgo de parto prematuro. En el humano aumenta las concentraciones de cortisol y corticosteroides conjugados, producidos principalmente por el feto, eleva marcadamente la relación de lecitina/esfingomielina y acelera los efectos de los esteroides endógenos. El efecto bioquímico mejor descrito es la inducción de células alveolares tipo II que incrementan la producción de surfactante. Las proteínas del surfactante A, B, C, y D también aumentan, así como las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos. Todos los componentes conocidos de surfactante y desarrollo estructural pulmonar son estimulados por el tratamiento con esteroides. Se ha propuesto el uso de betametasona 12 mg cada 24 horas intramuscular (IM) 2 dosis o dexametasona 6 mg/12 horas IM por 4 dosis. El uso apropiado de esteroides prenatal resulta en una significativa reducción de SDR, mortalidad y HIV en fetos con riesgo de parto prematuro, se han observado mejores resultados si la ministración es en más de 24 horas y menos de 7 días antes del nacimiento. Los esteroides se deben ministrar, aunque se sospeche que el nacimiento se presentará antes de la segunda dosis.

Cuadro 2

Recomendaciones de esteroides prenatales (EP)
1. Las mujeres con alto riesgo de presentar un parto prematuro deben ser transferidas a centros con experiencia en el manejo de SDR
2. Se debe indicar un curso de betametasona prenatal a todas las mujeres en peligro de parto prematuro (23 a 34 SEG)
3. Un segundo curso de EPN puede administrarse si han pasado dos o tres semanas del primero y el bebé tiene menos de 33 SDG
4. Considerar uso de EPN en cesáreas sin trabajo de parto y producto pretérmino tardío
5. Se debe indicar antibiótico a las madres con rotura prematura de membranas antes del trabajo de parto
6. En trabajo de parto prematuro considerar el uso a corto plazo de tocolíticos con el fin de permitir la finalización del curso de EP y/o el traslado *in utero* a un centro perinatal
Modificado de Ref. 6

La ministración materna de EP produce una reducción de la enfermedad de SDR. De un total de 18 estudios clínicos aleatorios con un total de 3 700 mujeres en las que se esperaba tuvieran RNP, se les ministró EP; betametasona o dexametasona 24 mg en 2 o 4 dosis respectivamente, o 2 gramos de hidrocortisona, los resultados se asociaron a una significativa reducción en la mortalidad (riesgo relativo [RR] 0.60, IC 95% 0.48 a 0.75), SDR (RR 0.53, 95% IC 0.44 a 0.63) y HIV. Estos beneficios se observaron en un amplio rango de edad de gestación y no se limitaron por raza o género. Un ciclo de EP disminuye el riesgo de SDR de 40 a 21% en RN < 32 semanas de gestación. Otros efectos favorables incluyen la reducción en mortalidad, de VIH y la necesidad de uso de surfactante.[12-14]

Un segundo curso de betametasona, administrado una semana después del primero en mujeres con amenaza de parto pretérmino, disminuyó la frecuencia de RDS y morbilidad grave, pero el peso al nacer fue menor, por lo que hasta el momento no es una recomendación universal.[15]



Además de la mayor producción y secreción de surfactante, los esteroides facilitan la eliminación de líquido pulmonar fetal, así como otros efectos de maduración. Por lo tanto, los esteroides prenatales podrían ser de valor en el RNP tardío y antes de la realización de cesárea electiva en el RN de término.[16]

Aunque son múltiples los estímulos hormonales que influencian la maduración pulmonar, la única hormona que ha sido sistemáticamente evaluada en humanos ha sido la hormona liberadora de tirotrofina (TRH). En una revisión que incluyó 13 estudios con más de 4 600 mujeres los cuales usaron una combinación de TRH y EP en el grupo experimental., se observó que la administración prenatal de TRH no reduce la gravedad de la enfermedad neonatal, aumenta los riesgos del lactante de requerir asistencia respiratoria y cuidados intensivos, y tiene efectos secundarios maternos, como son: náusea, vómito, mareo, urgencia miccional, rubor facial y aumento de la presión arterial.[17]

Estabilización en sala de partos y manejo general (Cuadro 3)

Al nacimiento, el tratamiento de estos RN es complejo y requiere de un grupo multidisciplinario para obtener los mejores resultados. La aplicación de cuidado básico neonatal; termorregulación, hídrico y nutricio, apoyo cardiovascular, hemodinámico, tratamiento temprano de infección, prevención de infección nosocomial y manipulación mínima.

Estabilización inicial con CPAP. Los resultados de cuatro estudios grandes que incluyen 2 782 pacientes compilados por Schmolzer y colaboradores[18] y los 7 estudios evaluados por Fischer y Buhrer[19] que incluyeron 3 289 pacientes, fueron similares. La estrategia con CPAP para evitar ventilación mecánica disminuyó la muerte o DBP significativamente (OR 0.83, IC95% 0.71-0.96).[19] El metaanálisis que comparó CPAP con intubación temprana y surfactante demostró que la estrategia con CPAP disminuyó significativamente el pronóstico combinado de muerte y DBP (OR 0.91, IC95% 0.84-0.99).[18]

Cuadro 3

Estabilización en sala de partos
1. Si es posible retrase el corte de cordón umbilical 30 a 60 seg
2. El uso de O_2 para reanimación debe ser controlado con el uso de un mezclador. Iniciar con FiO_2 21 a 30% y ajustar hacia arriba o abajo para mantener SaO_2 88 a 95% por oximetría de pulso
3. En RN que respiran espontáneamente, estabilice con CPAP 5 a 6 cm H_2O vía máscara o puntas nasales
4. Intubar y ministrar surfactante si no hay respuesta a presión positiva con bolsa y máscara
5. Utilizar bolsas de polietileno y cuna de calor radiante en < 28 SDG para prevenir hipotermia
6. En los RN estabilizados en cuna de calor radiante se debe emplear el servocontrol para evitar la hipertermia
Modificado de ref 6

El factor tensoactivo pulmonar endógeno es una sustancia biológica compleja que cubre la superficie alveolar del pulmón, compuesta principalmente de fosfolípidos heterogéneos estructuralmente (80 a 90%), proteínas (10%) y una pequeña cantidad de lípidos neutros. El principal fosfolípido es la dipalmitoilfosfatidilcolina, se encuentra en su forma saturada en 50 a 60%, es sintetizada en el retículo endoplásmico de los neumocitos tipo II, su incremento se relaciona con la aparición de los cuerpos laminares a partir de la semana 22 de gestación con las proteínas; SP-A, SP-B, SP-C, y SP-D. La principal función del surfactante pulmonar es reducir la tensión de superficie en la interfase aire-líquido del alveolo, lo que previene el colapso alveolar a la espiración que resulta indispensable para la adaptación del feto al medio externo.[20]

El manejo con surfactante ha revolucionado el cuidado respiratorio neonatal. Ya sea que se administre profilácticamente o como terapia de rescate El surfactante exógeno, ha demostrado disminuir la mortalidad en 40 a 50%. Existen surfactantes naturales y sintéticos. Su uso puede ser profiláctico y de rescate. El uso profiláctico en neonatos de 30 a 32 semanas de gestación ha disminuido el riesgo de neumotórax, enfisema intersticial pulmonar y mortalidad. Si la intubación endotraqueal y la ministración de surfactante se retrasa hasta que se presenta signos tempranos de SDR, el RNP podría no recibir mayor ventilación de la necesaria durante su estabilización inicial y los RN sin RDS podrían no ser tratados con surfactante.

Los RNP que no responden al uso de factor tensoactivo pulmonar se deberá buscar otra etiología como causa de la hipoxemia grave persistente como por ejemplo, lesión pulmonar después de nacer, infección congénita (corioamnionitis), hipoplasia pulmonar o una explicación cardiovascular (hipotensión, enfermedad cardiaca congénita).

Tipos de agente tensoactivo[21]

Preparaciones de surfactante

Hay diferentes preparados de surfactante, que incluyen los naturales (derivados de pulmón animal, y los sintéticos (libres de proteínas)

Los surfactantes naturales son superiores a los sintéticos que solo contienen fosfolípidos ya que se ha demostrado reducen las fugas aéreas y la mortalidad.[22]

Pequeños estudios que comparan el surfactante porcino poractant alfa con el bovino beractant como terapia de rescate han demostrado una mejoría más rápida en la oxigenación con el primero.[23,24] y una mejoría en la supervivencia cuando se utilizan 200 mg/kg de poractant alfa al comparar con 100 mg/kg de poractant alfa o 100 mg/kg de beractant.[25]

Surfactantes sintéticos de nueva generación que contienen análogos de proteínas de surfactante están siendo evaluados es ensayos clínicos.[26,27]

También existen actualmente preparados de surfactante adicionados con budesonida y se están evaluando para determinar si la adición de esteroide disminuye la incidencia de DBP.[28]

En el Cuadro 4 se resumen las características de los surfactantes disponibles en la actualidad.

Uso profiláctico

En el metaanálisis publicado por Soll en 2012 y que in-

Cuadro 4

Surfactantes disponibles					
Surfactante	Familia	Fosfolípidos	Proteínas	Dosis	Intervalos
Exosurf	Sintético	DPPC	No	67.5 mg/kg	c/12 horas
Pumactant	Sintético	DPPC, PG	No	100 mg/kg	c/6 hrs
Survanta	Animal (bovino)	DPPC, PG	Algunas SP-B y SP-C	100 mg/kg	c/8 horas
Infasurf	Animal (bovino)	DPPC, PG	SP-B y SP-C	105 mg/kg	c/6 horas
Curosurf	Animal (porcino)	DPPC, PG	SP-B y SP-C	200 mg/kg o 100 mg/kg	c/12 horas
Alveofact	Animal (bovino)	DPPC, PG	SP-B y SP-C	50 mg/kg	c/6 horas
Surfaxin	Sintético contenido péptido	DPPC, POPG	Péptidos KL4 como SP-B	175 mg/kg	c/6 horas

DPPC. Dipalmitoil fosfatidilcolina, PG fosfatidilgliceron; SP-B Proteína de surfactante B; SP-C Proteína de surfactante C; POPG 1 palmitoil-2 oleoil fosfatidilglicerol
Se han reportado los intervalos de uso de los surfactantes entre 6 y 12 horas. Modificado de referencia 21.



cluyó 11 estudios, 9 antes de la era del uso de CPAP y 2 después, en el análisis de los primeros se mostró disminución en la fuga aérea y mortalidad en el grupo de profilaxis comparado con el rescate, en los dos estudios en los que se empleó CPAP para la estabilización inicial disminuyó el pronóstico combinado de DBP o muerte en aquellos pacientes en que se empleó CPAP. Cuando se evaluaron en conjunto los 11 estudios, no se demostró beneficio alguno del uso profiláctico de surfactante.[29]

Uso de rescate (SDR establecido). El surfactante natural como los extractos de surfactante sintético son eficaces en el tratamiento y prevención de SDR. Los estudios comparativos demuestran mejoría temprana importante en el requerimiento de apoyo ventilatorio, menor neumotórax y menor mortalidad asociada con el tratamiento con surfactante natural.

*Método INSURE (**I**Ntubar-**SUR**factante- **E**xtubación rápida a CPAP)*. Este método ha demostrado en estudios aleatorizados disminución en la necesidad de ventilación mecánica y DBP.[30,31]

Técnicas más recientes se han desarrollado para ministrar surfactante intratraqueal, utilizando un catéter fino con el RN respirando espontáneamente en CPAP. Este método resulta promisorio ya que se obtiene respuesta clínica sin necesidad de utilizar un tubo endotraqueal o emplear ventilación mecánica, aunque no se han demostrado efectos benéficos en el largo plazo.[32,33] La ministración de surfactante también es factible realizarla con nebulizadores de membrana modernos, se estudia en la actualidad como alternativa para RN con SDR manejados con CPAP.[34] Una revisión sistemática de Cochrane publicada en 2012 concluyó que no hay datos suficientes para recomendar el surfactante en aerosol.[35]

Dosis subsecuentes de surfactante
Después de la ministración de surfactante, puede haber necesidad de repetir la dosis. En estudios aleatorizados, dos dosis son mejores que una[36] y un estudio con poractant alfa comparó tres dosis contra una disminuyó la mortalidad (13 *vs*. 21%) y las fugas aéreas (9 *vs*. 18%).[37] Es práctico emplear un esquema flexible basado en la condición clínica del RN y los requerimientos de oxígeno.[38] El uso repetido de la técnica INSURE puede estar indicado en algunos bebés con SDR en CPAP y requerimientos de oxígeno aumentados.[39] La respuesta rápida al tratamiento con surfactante resultará de las propiedades biofísicas del surfactante y de la rápida distribución del mismo al pulmón distal. Las variables que contribuyen a su distribución son: 1. Actividad de superficie, los surfactantes usados clínicamente son muy activos en la superficie y cuando se instilan por tubo endotraqueal rápidamente se absorben y se distribuyen; 2. Gravedad, el surfactante se distribuye en liquido por gravedad en las vías aéreas principales; 3. Volumen, a mayor volumen mejor distribución, si se ministra al nacimiento por el líquido fetal pulmonar; 4. Velocidad de ministración, si es rápida produce mejor distribución; 5. Índices de ventilación. La presión inspiratoria y la presión positiva al final de la espiración ayudan a distribuir rápidamente el surfactante y disminuir la obstrucción de vías aéreas aguda; 6. Volumen de líquido pulmonar, a mayor cantidad de líquido pulmonar fetal o líquido de edema puede resultar en mejor distribución del surfactante.

Efectos adversos. Efectos transitorios en la oxigenación pueden ocurrir durante la ministración por obstrucción de la vía aérea en forma aguda, pero no resulta significativo y es fácilmente corregible. Está bien descrito el aumento del riesgo de hemorragia pulmonar, probablemente secundario a los efectos de un conducto arterioso hemodinámicamente significativo o efectos citotóxicos directos, con los surfactantes naturales existe un riesgo teórico de generar respuesta inmune contra proteínas extrañas o la transmisión de agentes infecciosos. Esto se trata de minimizar con las técnicas de elaboración.[6]

Apoyo respiratorio

Se debe conservar una adecuada presión arterial de oxígeno (PaO_2) entre 6.66 a 10.66 kPa (50 a 80 mm Hg) y presión de saturación de oxígeno (pSO_2) entre 88 a 95%, así como disminuir el trabajo respiratorio y cardiaco. La atención de preferencia debe realizarse en centros hospitalarios donde se pueda atender de forma adecuada al binomio (madre-hijo). El tratamiento con apoyo respiratorio dependerá de la gravedad del SDR.

Oxigenoterapia

Método que brinda una atmósfera enriquecida de oxígeno a un RN que respira espontáneamente y que cursa con dificultad respiratoria leve:

Campana cefálica

Cubre toda la cabeza, necesita grandes flujos de oxígeno para lograr adecuada concentración de O_2 y evitar acumulo de CO_2. La toxicidad por CO_2, puede presentarse con flujos bajos secundario a enroscamiento o la desconexión de la tubería de oxígeno o sellado inapropiado de la campana alrededor del cuello del RN. Se necesita un flujo del gas de 2 a 3 l/kg/min para evitar recirculación del CO_2. La concentración de O2 debe medirse con un analizador de O_2 cerca de la boca del RN. Con este método no hay el riesgo de obstrucción de vías aéreas ni distensión abdominal. La cánula nasal o puntas nasales de cerca de 1 cm de largo aportan O_2 suplementario a bajo flujo (< 0.5 L/min), se coloca en las fosas nasales, si se usa a > 2 L/min, puede producir PEEP lo cual puede aumentar la PaO_2. El O_2 libre cerca de la nariz, se utiliza poco, o por cortos periodos.

Presión positiva continua de vías aéreas

(CPAP por sus siglas en inglés, *Continuous Positive Airway Pressure*). Se indica si existe respiración espontánea, su efecto es mantener una presión positiva por arriba de la presión atmosférica y un flujo de gas constante durante la inspiración y la espiración. Incrementa la capacidad funcional residual y mejora la distensibilidad pulmonar y la oxigenación al disminuir la alteración V/Q. La CPAP, disminuye el trabajo respiratorio y estimula los receptores pulmonares que activan el centro respiratorio. Se ha reportado que el uso de CPAP en el SDR disminuye el tiempo de apoyo con ventilación asistida y la mortalidad, previene la falla en la extubación del RN pretérmino y se ha asociado con neumotórax.

Ventilación mecánica convencional

(VMC). Mantener el intercambio gaseoso hasta que el esfuerzo respiratorio del RN sea adecuado. Los ventiladores más utilizados para VMC neonatal son generadores de flujo continuo, ciclados por tiempo y limitado por presión. Su uso, requiere de conocer los índices de ventilación pulmonar, así como las interacciones entre ellos y los cambios que producen en la fisiología pulmonar:

El uso de ventilación alta frecuencia podría ser necesario cuando existe hipoxemia persistente por falta de reclutamiento pulmonar adecuado con VMC. (Ver capítulo de ventilación alta frecuencia)



Morbilidad respiratoria del pretérmino tardío

Dr. Raúl Villegas Silva
Dra. Dina Villanueva García

INTRODUCCIÓN

Se considera como normal la duración de la gestación humana de 37 a 41 semanas, ya que en este tiempo el feto llega a una adecuada maduración anatómica y funcional. Los niños que nacen antes de este tiempo se les conoce como recién nacidos pretérmino (RNPT), estos niños, tienen una inmadurez relacionada a las semanas de su gestación, esta es la principal determinante de la adaptación al medio extrauterino y también que se presente enfermedades asociadas a la inmadurez o concomitantes, que pueden causar graves problemas en los primeros días del niño y/o complicaciones a mediano y largo plazo, los principales órganos con problemas son pulmones, cerebro y el intestino.[1]

Los niños pretérmino con más edad de gestación, los casi cercanos al término, se ha considerado que pueden completar su maduración extrauterina sin complicaciones graves. Sin embargo, desde hace unos 20 años se han identificado con mayor evidencia que los niños de término, pero con menos de 39 semanas (37 o 38), llamados de termino temprano (RNTt) y los pretérmino con unas $34^{0/7}$ a $36^{6/7}$, que se les llama pretérmino tardío (RNPTt), son un grupo con características especiales, que pueden desarrollar condiciones patológicas o discretamente anormales que producen una mala adaptación al medio extrauterino con alteraciones en diversos órganos, en grado variable pero que finalmente los resultados mediatos y pronóstico a largo plazo de estos niños pueda ser malo en su neurodesarrollo, función pulmonar y necesidades de atención médica. Estos niños considerados como casi de término o incluso de término temprano, para fines prácticos se les han proporcionado cuidados si milares al de niños de término.[1,2]

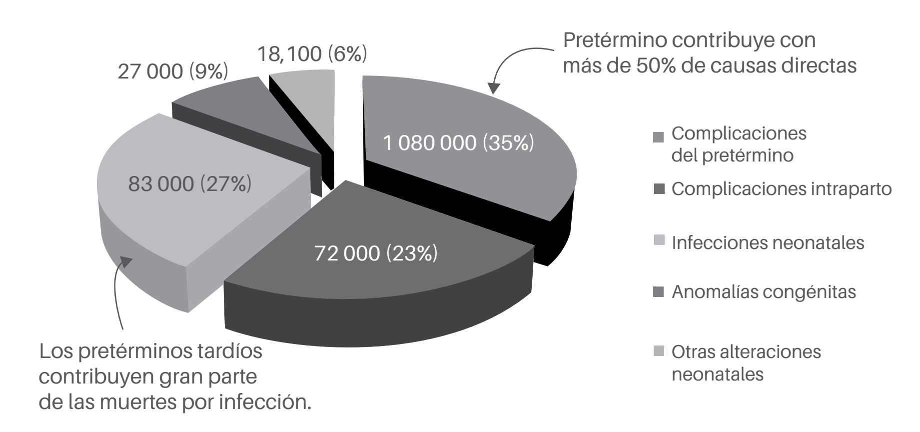
DEFINICIONES

Con fines de considerar las diferentes clasificaciones de acuerdo a la edad gestacional a los niños nacidos pretérmino se les puede dividir en: los que nacen entre las 34 a 36 semanas se consideran pretérmino tardío (RNPTt), de 32 a 33 se consideran como RNPT moderados (RNPTm) y los de menos de 32 semanas son pretérmino extremos (RNPTe).[3]

Los RNPT son la causa de más de 50% de los recién nacidos que mueren en el mundo, ya sea como causa directa o contribuyen a gran parte de las muertes por infección (Figura 9), esto por sí mismo es graves necesario planear estrategias globales para disminuir la prematurez en general y la tasa de mortalidad específica.[4,5]

Por estudios epidemiológicos recientes se ha podido demostrar que los RNPTt y los RNTt son el grupo principal en la ocupación, estancia y necesidades de atención de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), que requieren de mayor apoyo a la ventilación, más días de oxígeno, de nutrición parenteral y otros cuidados específicos más frecuentemente que los que nacen después de las 39 semanas.

Otros nombres se han considerado para el grupo de pacientes RNPTt son: casi a término, limítrofe y cercanos al término. En reunión de expertos se consideró dejarla denominación de pretérmino tardío, que puede crear algunas dudas o controversias, pero para fines prácticos se ha aceptado como tal en gran parte de la literatura mundial.



F9 Distribución de las causas de muerte neonatal a nivel mundial, se muestra la mayoría de muertes relacionadas al nacimiento pretérmino.
Modificado de: Reprod Health. 2013; 10(Suppl 1): S2.

EPIDEMIOLOGÍA

En los reportes de todo el mundo los nacimientos pretérmino ocupan entre 8 a 19% de los niños nacidos vivos, por desgracia el nacimiento pretérmino es más frecuente en países con poco desarrollo industrial y que al mismo tiempo tienen más limitados los recursos destinados para la atención para la salud. En nuestro país se calcula alrededor de 12% de los nacidos vivos son RNPT, de estos la gran mayoría son RNPTt (75%), sólo 10% pretérmino extremos y 15% de RNPTm. A pesar de las mejoras en diferentes aspectos del sistema de salud en los últimos años, han aumentado el porcentaje de estos pretérmino tardío. Calculando que en nuestro país nacen alrededor de 2 500 000 de niños cada año, y de estos, 12% que equivale a 300 000 niños, son RNPT de los cuáles 225 000 son RNPTt, se puede considerar que es una cantidad importante de este grupo etario. El problema a pesar de los avances en diferentes áreas de la medicina no ha disminuido, por el contrario, en varios grupos con adecuado control de las diferentes variables, se considera que va en aumento, llegando a aumentar desde un 8 a un 11% del total de nacimientos.[2,5]

En México, existe escasa información sobre la incidencia de prematuros tardíos. En un estudio del Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México, en vías de publicación del Grupo NEOSANO, se observó que de 21 275 recién nacidos estudiados de 3 hospitales privados y 5 públicos, 8.9% de los nacimientos fueron antes de las 37 semanas de gestación y 5.2% fueron clasificados como RNPTt.

Se ha asociado a los RNPTt y a los niños RNTt con una mayor frecuencia de patología como hipoglucemia, alteraciones de temperatura, apneas, dificultad respiratoria, infecciones e incluso mayor mortalidad que los niños de término. Lo que ocasiona más número de internamientos, gastos económicos y problemas a mediano y largo plazo en estos niños.[3]



Una investigación sobre los pacientes de la UCIN de Canadá, se encontró que de 6 600 admitidos en las UCIN, 44.2% eran RNPTt, 26.2% eran RNTt y sólo 29.6% eran RNT. Los RNPTt eran los que más requerían de maniobras avanzadas de reanimación. Se les diagnóstico síndrome de dificultad respiratoria a 14.2%, los RNTt 7.2% y los RNT 4.5%. Así mismo se requirió más frecuentemente de asistencia a la ventilación, incluyendo el CPAP 34.4% los RNPTt, contra 30.9% en RNTt y 27.1% RNT.[6]

En este capítulo nos referiremos básicamente a la patología respiratoria de este grupo de RNPTt y RNTt, considerando los factores de riesgo en este padecimiento. Haremos énfasis en los principios básicos de esta morbilidad, recomendamos para profundizar en cada tema acudir al capítulo correspondiente de este libro. Los nacimientos pretérmino están ligados a inicio de trabajo de parto por rotura prematura de membranas, que provocan reacción inflamatoria en las cubiertas fetales en forma local o generalizada. También puede haber nacimiento antes del término por patología materna o fetal que ocasiona la necesidad de obtener a un producto más rápidamente. Las fertilizaciones *in vitro* son causa de embarazos múltiples y nacimientos pretérmino, pero también es más frecuente encontrar malformaciones asociadas. Otras causas son las indefinidas, en las que la decisión obstétrica puede ser determinante y no exista una necesidad médica real o se tienen mal los cálculos de la edad gestacional y también existe un grupo de pacientes en los que no se puede identificar una causa precisa. La inmadurez representa también incapacidad inmunológica y respuesta a infecciones, poca adaptación pulmonar que obliga a apoyo ventilatorio con diferentes estrategias. Dificultades para poder proporcionar alimentación en cantidad y calidad adecuada, por riesgo de sufrir complicaciones graves del tipo de enterocolitis necrosante (ECN), puede tener dificultades para metabolismo y excreción de algunos fármacos, lo que puede llevar a mayor problema con lesión renal, que complica más la atención con algunos tratamientos farmacológicos.

Relacionado a la patología respiratoria se describe que de acuerdo a la edad gestacional se tiene el riesgo a desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) como problema más frecuente e inversamente relacionado con la edad de gestación ya que en los niños con 34 semanas de edad de gestación se puede describir en 22% de los casos, con 35 semanas disminuye a 8.5% y de 36 semanas a 3.9%. En todos estos niños se requiere de tratamiento de apoyo a ventilación, paso a UCIN, instalación de catéter umbilical, estudio y tratamiento de sepsis, uso de ventilador, etcétera. Lo que también se relaciona a complicaciones, infecciones intrahospitalarias, costo de tratamiento y tiempo de estancia hospitalaria.[3,6]

MORBILIDAD RESPIRATORIA DEL RNPTt

Entre los problemas respiratorios más frecuentemente encontrados en el RNPTt, podemos comentar los siguientes:

Taquipnea transitoria del recién nacido

Es un padecimiento caracterizado por alteraciones en la reabsorción de líquido pulmonar fetal al momento de transición a la vida extrauterina, que se encuentra más frecuentemente en los niños RNPTt y los RNTt, relacionados con: ser obtenidos por cesárea y sin que hubiese previamente trabajo de parto efectivo, lo que hace suponer que la compresión torácica durante la salida del canal de parto era necesaria para la eliminación del líquido pulmonar; sin embargo, existe evidencia actual que el líquido desaparece del pulmón en forma progresiva a través de los linfáticos, vía aérea, espacio mediastinal, pleural y de los canales de sodio entre las células alveolares que son tanto los neumocitos tipo I, que ocupan 95% del epitelio alveolar, pero también las células pulmonares tipo II.

La falta de resorción del líquido pulmonar ocasiona alteraciones de la difusión del oxígeno, lo que se traduce en un aumento de la frecuencia respiratoria del niño, para compensar este problema, por lo general es un evento transitorio que dura entre 48 a 72 horas y requiere de escaso apoyo extra. Sin embargo, se ha descrito que el uso de altas concentraciones de oxígeno en la reanimación en estos niños, con disminución de la resorción del líquido pulmonar, puede ocasionar movilización del escaso aire pulmonar y paso del oxígeno al lecho capilar, lo que provoca finalmente atelectasias múltiples, cortos circuitos funcionales de derecha a izquierda por la falta de aireación y con esto más hipoxemia y pude cursar con hipertensión pulmonar, lo que se traducirá en insuficiencia respiratoria hipoxémica en el recién nacido afectado, con falta de respuesta a oxígeno, siendo necesario un apoyo ventilatorio con intubación endotraqueal, uso de diferentes estrategias de ventilación, incluso requerir de alta frecuencia y óxido nítrico. Este cuadro es grave y en ocasiones puede ser mortal, se le ha conocido como taquipnea *maligna*, afortunadamente es poco habitual. Siendo más frecuentemente observada la taquipnea transitoria que requiere de apoyo con oxígeno extra, por unos dos a tres días y también cuadros intermedios que requieren de una UCIN y por lo menos con presión positiva continua de vías aéreas (CPAP, por sus siglas en inglés) nasal para apoyo de su ventilación. Muchas veces por la dificultad respiratoria que se presenta, implica dificultades para la alimentación normal, por lo que se instalan catéteres, puede requerir de nutrición parenteral (NP), estudios de laboratorio para conocer la magnitud de la patología como son gasometrías y radiografías, así mismo se debe hacer el diagnóstico diferencial con neumonía, por lo que en casos graves se estudia la posibilidad de sepsis.

Para el diagnóstico se ha usado el estudio radiológico de tórax, que muestra una imagen inespecífica, lo que puede ser más frecuente en estos casos en la radiografía, es un aumento de la trama broncovascular, cercano a los hilios, que se describe como corazón *peludo*. Además es frecuente observar un aumento del espacio de las cisuras interlobares.

La evolución clínica es benigna por lo general, sin dejar mayores complicaciones. No se ha demostrado utilidad de tratamientos como: diuréticos, broncodilatadores o esteroides.[2,3,6]

Síndrome de dificultad respiratoria

El factor surfactante es determinante para la adecuada función de la ventilación, evitando el colapso pulmonar, aumenta la capacidad funcional residual, con lo que disminuye el esfuerzo necesario para los movimientos respiratorios, mejora la oxigenación y recambio del CO_2 del alveolo al exterior. Este factor tensoactivo se produce desde la semana 24 de la gestación aproximadamente, la cantidad de su producción aumenta en forma progresiva desde esta semana 24 hasta las 37 o 38 semanas de gestación. La producción puede modificarse en los niños hijos de madre diabética y en eventos como hipoxia, mala perfusión tisular, pueden provocar cambios de la permeabilidad capilar, fuga de proteínas y con esto *atrapamiento* del surfactante en la luz alveolar, con disminución en la recuperación del surfactante. Si no existe reutilización de este factor tensoactivo llega a consumirse las reservas y queda el niño con deficiencia, por lo que tiende a colapso de alveolos, dificultades para intercambio de gases, cortos circuitos intraalveolares, se aumenta el problema de hipoxemia y puede llevar a la muerte. Se traduce con datos de dificultad respiratoria progresivos con polipnea, tiro, retracción xifoidea, disociación toracoabdominal, aleteo nasal, cianosis y puede llevar a la fatiga y apnea. Los gases en sangre mostraran el grado de la insuficiencia respiratoria, con hipoxemia, retención de CO_2, con acidosis que puede ser mixta. La radiografía de tórax es la que puede definir la enfermedad, mostrando disminución del volumen pulmonar, opacidad difusa, con broncograma aéreo difuso, pudiendo ser la imagen más grave como *vidrio despulido*.

El diagnóstico diferencial incluiría, TTRN, neumonía, cardiopatía congénita.


contenido

El tratamiento implica el apoyo ventilatorio temprano, con CPAP o intubación endotraqueal. Si requiere de intubación se debe aplicar surfactante exógeno, lo que produce mejoría inmediata, los pacientes con CPAP pueden ser considerados como su único apoyo de ventilación y más de la mitad de casos no requieren de intubación. Se puede pasar a CPAP y dejar apoyo con oxígeno en una concentración lo menor posible. El CPAP y la presión positiva al final de la espiración, deben quedar en 5 cm H_2O, para mantener distendidos los alveolos, con lo que se mejora la oxigenación, en ocasiones es necesario una segunda o tercera dosis del surfactante alveolar. Las diferentes modalidades que se tienen para ventilación dependen mucho del tipo de ventilador que se utilice, es deseable usar estrategias que faciliten el esfuerzo del paciente y que disminuya su trabajo respiratorio, como es la ventilación sincronizada, con apoyo de presión soporte o volumen garantizado. Cuando se requiere de una FiO_2 mayor de 40 se debe considerar la aplicación de una segunda y hasta una tercera dosis de surfactante exógeno de acuerdo al producto usado, en el porcino, se recomienda evaluar y decidir a las 12 h de la aplicación del surfactante y en el que es de origen bovino, la dosis extra será a las 8 horas.

Esta es la principal patología respiratoria del RNPTt, que implica uso de UCIN, ventilación mecánica en sus diferentes modalidades, catéteres intravasculares, NP, monitorización, incubadora, radiología, surfactante exógeno. Uso de soluciones parenterales, con NP desde las primeras horas de vida.

Son necesarios estudios de laboratorio para investigar la gravedad del caso, así como alteraciones de tipo metabólico y hematológico. Tales como gasometría de sangre arterial o capilar, estudio de sepsis como biometría hemática (BH), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), hemocultivos. Además determinación de electrolitos séricos, función renal, etcétera.[2,3,8]

Neumonía

Existe relación de rotura prematura de membranas y nacimiento pretérmino, por lo que puede presentarse un cuadro de infección *in utero* con foco pulmonar, en estos casos los agentes etiológicos son más frecuentes los de canal vaginal, como gramnegativos, debe considerarse infecciones por *Streptococcus pyogenes*, algunas bacterias atípicas, que por lo general dan cuadros tardíamente. Por clínica estos pacientes se encuentran con los antecedentes de infección materna, con datos de corioamnionitis, al nacer desarrollan datos de insuficiencia respiratoria, con estertores alveolares. Puede haber datos de respuesta inflamatoria sistémica con aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria, alteraciones de la curva térmica y llegan a tener problemas hemodinámicos. Por radiología encontramos imágenes de ocupación alveolar, irregular, con broncograma aéreo. Por laboratorio con una BH que puede mostrar datos de respuesta inflamatoria sistémica como son leucocitosis o leucopenia, disminución de plaquetas. Son útiles la toma de PCR y PCT, así como los hemocultivos.

El tratamiento es el apoyo a la ventilación en sus diferentes modalidades y de acuerdo a sus necesidades. El uso de antimicrobianos es fundamental, en este caso como se considera como sepsis temprana que está causada por microorganismos asociados al canal de parto o infección materna, que es la que determina la selección de los diferentes antimicrobianos a utilizar. Por lo general se acepta en los diferentes grupos, el uso de una combinación de ampicilina y amikacina o gentamicina, con lo que se cubre a la mayor parte de bacterias identificadas en estas neumonías. Cuando se presenta a la tercera semana puede corresponder a microorganismos atípicos el tratamiento es con macrólidos.[3,9]

Síndrome de aspiración de meconio (SAM)

La eliminación de meconio a través del recto en un niño de término se puede considerar como fisiológica; sin embargo, cuando por efecto de la asfixia existe eliminación del meconio, en gran cantidad, se llega a mezclar en forma uniforme con el líquido amniótico, que da un aspecto de *puré de chícharos*, y el niño por el efecto de la asfixia presenta movimientos respiratorios más profundos y frecuentes hacen que pase este meconio a la vía respiratoria inferior y las consecuencias son una respuesta inflamatoria muy importante con lesión de mucosa bronquial y de bronquios pequeños, causando además de la inflamación, obstrucción de vía aérea, con atelectasia en algunos lugares, la obstrucción parcial lleva a paso de gas cuando la dilatación de la vía aérea es activa, pero en la espiración que es pasiva los bronquios parcial o totalmente obstruidos no dejan escapar el aire inspirado y se producen zonas de *atrapamiento* de gas, lo que daría zonas de hiperaereación. La respuesta inflamatoria grave produce neumonitis y con esto grave destrucción del epitelio y respuesta inflamatoria con o sin participación de bacterias. Todos estos fenómenos: obstrucción, inflamación, atrapamiento, neumonitis, se pueden presentar en diferentes partes del parénquima pulmonar, en diferentes grados, de acuerdo a la distribución del meconio en la vía aérea y la cantidad de este meconio aspirada. Con esta ocupación alveolar y la respuesta inflamatoria producida, se presenta una gran cantidad de cortos circuitos de la circulación en las zonas no adecuadas para difusión de gases y por aumento de las necesidades de oxígeno se presenta aumento del tono de las arteriolas pulmonares con aumento de la presión arterial en este segmento pulmonar, que lleva a cortos circuitos a través de las comunicaciones sistémico-pulmonares del recién nacido como la comunicación interatrial, el conducto arterioso, con aumento muy importante de la presión en el circuito pulmonar que llega a ser más alta que la circulación sistémica, se le llama hipertensión arterial pulmonar persistente (HPP). Esta es la complicación más grave de un niño que sufre aspiración de meconio, afortunadamente no es la más frecuente de las complicaciones, pero si debe considerarse frecuente. La traducción clínica al corto circuito que se presenta en forma persistente es hipoxemia, cada vez más grave y que no responde a la aplicación de altas concentraciones de oxígeno, mejora con la producción de vasodilatación pulmonar a través de la disminución de la cantidad de CO_2 en sangre, este gas es de los principales mediadores del tono de las arterias de todo el cuerpo, pero principalmente de pulmón. De tal manera que la disminución de la presión parcial de CO_2 (pCO_2), llega a producir gran vasodilatación local, con aumento del flujo pulmonar, disminuye el corto circuito y aumenta la oxigenación sistémica. Desgraciadamente este efecto es transitorio, pero también se desarrolla en otros órganos de la economía, como puede ser cerebro, donde ocasiona, con esta gran vasodilatación e isquemia en el parénquima cerebral, lo que lleva a infartos pequeños o grandes de este tejido y con el consecuente daño cerebral a mediano y largo plazo.[10]

El diagnóstico de esta enfermedad (SAM) debe ser clínico, por el antecedente de asfixia, presencia de meconio en el líquido amniótico y desarrollar insuficiencia respiratoria progresiva y grave.

Para apoyo del diagnóstico de esta entidad se ha usado el estudio de gases en sangre arterial, que mostrará la gravedad del caso, pero también la magnitud del corto circuito de derecha a izquierda, de la hipertensión arterial pulmonar de acuerdo a la FiO_2 usada pude calcularse este cortocircuito y las necesidades de un tratamiento farmacológico específico. El otro estudio de gran importancia en el diagnóstico es la radiografía de tórax, que muestra característicamente una imagen de patología heterogénea con zonas de atrapamiento de gas, neumonitis, atelectasias. Puede haber datos de barotrauma, con neumomediastino, o neumotórax. Por lo general la imagen radiológica anormal puede durar varias semanas.[11]

En todo caso de SAM debe considerarse que existe una asfixia perinatal de fondo, con daño de diferentes órganos de la economía en diferentes grados y con re-



percusión a veces inmediata y en ocasiones sólo después de recibir otros daños de hipoxia. Esto hace que un niño con SAM deba considerarse con baja reserva renal, de miocardio, intestinal y hematológica.

El tratamiento es de apoyo a la ventilación, considerando la posibilidad de hipertensión pulmonar como una complicación con cierta frecuencia. Se trata de evitar el barotrauma, mejorar la oxigenación y disminuir la pCO_2. En ocasiones se requiere de ventilación de alta frecuencia y óxido nítrico como manejo de la HPP. Se debe vigilar además como parte de su manejo los otros órganos afectados por la hipoxemia, como es cerebro, riñón, intestino y corazón, vigilando la posibilidad de insuficiencia de alguno de estos órganos.[12]

Como parte fundamental del manejo es la prevención de la asfixia, pero cuando existe y se detecta tardíamente con líquido meconial, se considera necesario la aspiración traqueal directa al momento de nacer, si el niño nace vigoroso y con llanto, no se hace la aspiración, pero si sale hipotónico se ha establecido en las normas internacionales de reanimación que se haga una aspiración traqueal con la misma cánula de intubación y al retirar esta seguir con las maniobras habituales de reanimación, con estimulación de la respiración y si es necesario usar presión positiva intermitente. De acuerdo a la respuesta se seguirá el manejo de reanimación según las normas vigentes.

El tratamiento antimicrobiano en estos casos es controvertido en diferentes centros, se considera necesario usar antimicrobianos cuando el paciente requiere de intubación y es portador de SAM; sin embargo, existe evidencia de que esto no es necesario y puede quedar el uso de los antibióticos de acuerdo a la evolución clínica y de los paraclínicos usados.[13]

Se necesita evaluar al paciente con exámenes como BHC, PCR, procalcitonina, química sanguínea, gases en sangre, electrolitos y los datos de asfixia podrían estudiarse de acuerdo a las condiciones clínicas y de evolución.

El pronóstico es grave y depende de la magnitud de la asfixia y la cantidad de meconio aspirada.[10,11]

Apneas

Los lapsos de ausencia de respiración espontánea por más de 20 segundos o en menor tiempo pero que se acompañan de cianosis y/o bradicardia se conoce como apnea, cuando se presenta a pesar de tener movimientos respiratorios se conoce como obstructiva y sin la presencia de movimientos respiratorios se conoce como central. En niños RNPTt los más frecuente es de que se trate de un problema mixto.

La apnea recurrente es frecuente en los niños que nacen antes del término de la gestación y está relacionado con la edad de gestación, siendo los niños pretérmino extremos los más afectados llegando a ser hasta en 80 a 90% de los niños que nace con menos de 32 semanas de gestación, en los niños de 32 a 34 semanas aún es alto el porcentaje y llega a ser de 50% y en los RNPTt es de 25 a 15% de los casos. [14,15]

Por lo general son niños en buenas condiciones generales que presentan los episodios de apnea y que pueden ser graves, en ocasiones responden a estímulo táctil y continúa el ritmo respiratorio adecuado; sin embargo, existen casos en los que estos episodios se prolongan en tiempo y deterioran las condiciones generales del paciente. También cuando los eventos son frecuentes pueden ocasionar alteraciones de oxigenación importantes, que requiere de intervención para apoyo ventilatorio. Son causa frecuente de intubación a estos pacientes, sin una causa pulmonar específica.

El tratamiento más importante en la apnea recurrente es tratar de evitar las causas de obstrucción como es una adecuada posición y evitar la flexión cervical excesiva. Como manejo farmacológico más apropiado están las xantinas de las cuáles la cafeína es la más estudiada y que se conocen los amplios beneficios en disminuir el número de apneas, prevenirlas y con ello disminuir las consecuencias de estas, reportándose mejoría del pronóstico neurológico. La cafeína se puede administrar en un bolo inicial de 20 mg/kg de peso y continuar a 5 mg/kg de peso diario, con aplicación intravenosa o por la VO. Otras xantinas que se han usado son la aminofilina o teofilina ambas se conocen beneficios similares a la cafeína, sin poderse considerar que alguna sea mejor que la otra en disminuir la frecuencia de apneas; sin embargo, la frecuencia de efectos colaterales es mayor con aminofilina y teofilina, con las que se debe cuidar, la taquicardia, glucosuria, poliuria, alteraciones digestivas. Otro tipo de tratamiento cuando las apneas son obstructivas es el CPAP nasal que disminuye gran parte de las apneas, no así las de tipo central. Cuando los mecanismos farmacológicos o de ventilación no invasiva fracasan es necesario la intubación endotraqueal, tratando de evitar el daño pulmonar por la ventilación mecánica y de las mayores concentraciones de oxígeno.[13,15]

La vigilancia y tratamiento de las apneas se necesita prolongar hasta llegar a las 40-44 semanas corregidas o que se corrobore unos 7 a 10 días de no haberse presentado apneas. Este punto es de importancia cuando se considera dar de alta hospitalaria a un paciente ya que podría ser causa de muerte súbita. Es un problema a considerar en los RNPTt que tienen buen peso y se considera el alta temprana.[16,17]

El tratamiento de las apneas ha demostrado beneficios en desaparición de los eventos de apnea, disminución de las necesidades de reintubación, así como mejoría de las condiciones neurológicas de estos niños. Los beneficios se han demostrado en forma general; sin embargo, puede haber diferentes condiciones de uso de cafeína, que puedan determinar mayores beneficios en un estado que en otro. En el gran estudio multicéntrico de uso de cafeína pudo dividir a los pacientes en tres grandes grupos: a) tratamiento preventivo, sin presencia de apneas previamente. B) tratamiento de las apneas y c) uso de cafeína para extubar.[16,17]

Los resultados demostraron mayores beneficios en el grupo de tratamiento y en los que se usa para extubar. En los pacientes en que se les dio preventiva, no hubo tan buenos resultados.

OTROS PROBLEMAS

Agregado a los problemas respiratorios y metabólicos que se han descrito, en el RNPTt se ha identificado una mayor frecuencia de reinternamientos, con cuadros en ocasiones graves. En muchos casos asociada a infecciones virales, que pueden provocar cuadros más aparatosos en estos niños, también asociado a tabaquismo de los padres en casa, lo que ocasiona una mala combinación para mantener la salud de estos niños.[18]

Es necesario informar e instruir a los padres de estos niños al egreso para evitar contaminación con humo de tabaco, evitar contacto con personas que presentan infección respiratoria alta, evitar sitios aglomerados y en forma importante, que sea constante el lavado de manos de los cuidadores del niño ya que la mayoría de estas infecciones provienen de manos u objetos contaminados.

Además de los problemas respiratorios, en el RNPTt se pueden presentar otras condiciones que influyen en las decisiones cuidados en una UCIN y de alta hospitalaria de estos niños como son: la mayor frecuencia de inestabilidad de la curva térmica, alteraciones metabólicas como hipocalcemia e hipoglucemia, ictericia siendo esta de presentación más tardía, que llega a ser más evidente hasta los 5 a 7 días de vida y que se prolonga por más de cuatro semanas, esto puede llevar a diagnósticos inadecuados, sospechando sepsis o patología de la vía biliar. Otro problema es la falta de succión adecuada, lo que en un paciente cuidados por padres de poca experiencia puede ocasionar deshidratación y/o malnutrición con poco incremento ponderal o cuadros graves de deshidratación hipernatrémica. Estas complicaciones pueden ser preveni-



bles siempre y cuando se piense en ellas sus médicos tratantes y se les hagan un programa de alta para estos casos preferiblemente con indicaciones escritas y explicadas a los padres, refiriéndose los datos de alarma general y abrir las opciones de apoyo en casos de emergencia. Por razones de falta de un programa específico de tratamiento y egreso de estos niños, por tener un peso razonable es frecuente que se planee un egreso muy temprano, similar niños de término, lo que provoca que un niño con los factores de riesgo antes mencionados, cuidado por padres con poca experiencia que se presenten las complicaciones que pueden provocar graves consecuencias.

Existen muchos estudios que relacionan el neurodesarrollo con la edad de gestación, siendo más frecuente la parálisis cerebral, alteraciones del desarrollo, lenguaje e incluso se ha asociado con mayor frecuencia de autismo.[19,20]

Por último es muy necesario considerar como una política de cada unidad o institución los cuidados que se deben tener con los niños RNPTt cuando serán egresados de la unidad de nacimiento, entre los puntos más importantes a considerar son:

GUÍA PARA DECIDIR EL EGRESO HOSPITALARIO DEL RNPTt

1. Que exista estabilidad hemodinámica, de temperatura en los dos a tres días previos al egreso.
2. Estabilidad en la curva de temperatura, sin ser necesario apoyo especial para mantener su temperatura corporal normal.
3. Corroborar que existe una adecuada succión y que llega a ser suficiente el esfuerzo del niño para mantener una ingesta normal de nutrimentos.
4. Vigilar las glucemias en forma semicuantitativa con tira reactiva por lo menos en sus primeras horas de vida.
5. Tomarse el tiempo necesario e individualizado, para consejería a los padres, en relación con los cuidados de alimentación vestimenta, baño, signos de alarma, posibilidad de complicaciones y necesidades de seguimiento formal.
6. Tener un programa de seguimiento de estos niños por Pediatría o Neonatología a través de la consulta externa de cada unidad o referencia en casos de que su vivienda sea lejana a la unidad de nacimiento, en la que se debe considerar su crecimiento corporal, las condiciones de desarrollo y la detección de complicaciones en forma temprana, así como la posibilidad de referir al paciente con complicaciones. El alta definitiva del paciente al médico general se debe realizar cuando los riesgos de complicaciones se han superado.

La vigilancia hospitalaria será en gran medida por el equipo de enfermería quienes asisten al niño y debe estar enterado de las posibles patologías y complicaciones, además de que son ellas las principales encargadas y capacitadas para identificar la mayoría de estos problemas. Las condiciones específicas de alta y vigilancia serán de acuerdo a cada unidad médica y podrán apoyar diferentes personas del equipo de salud como son las licenciadas en nutrición, trabajadoras sociales, personal técnico y administrativo de la unidad, así como diferentes especialidades de acuerdo a las necesidades y posibilidades del equipo que asiste a estos niños como es psicología, rehabilitación, neurología, oftalmología y otros más. Se debe considerar que el centro de este equipo de salud debe ser el pediatra.[20]

CONCLUSIONES

1. El nacimiento pretérmino tardío y de término temprano es un problema frecuente y posiblemente en aumento.
2. La reanimación en este grupo de niños debe iniciarse con oxígeno al 21%, de acuerdo a las necesidades se decidirá su aumento o se mantiene igual. Se ha demostrado mayor complicación con el uso de mayores concentraciones de oxígeno.[21]
3. Los problemas de salud asociados a este grupo de edad son muy variados y frecuentes, debe tenerse claro por todo el equipo de salud.
4. La patología respiratoria y metabólica en estos niños es la causa más frecuente de paso a UCIN, con los cuidados a estos problemas y que ocasionan mayor tiempo de hospitalización en los recién nacidos, así como un incremento excesivo de gastos en su atención y separación de la madre de sus hijos para su vigilancia hospitalaria.
5. Son frecuentes las complicaciones asociadas a la atención de la salud de estos niños, por lo que se debe tener extremo cuidado en disminuir la frecuencia de estas complicaciones.
6. Son más frecuentes las rehospitalizaciones en estos niños, por lo que se cuidara de comentar con los padres las medidas de prevención y detección temprana en su domicilio.
7. Debe existir una política de atención y egreso de este grupo de niños que permita disminuir los riesgos a los que se exponen.
8. El seguimiento del neurodesarrollo de estos niños es de gran importancia por la mayor frecuencia de alteraciones asociadas, por lo que el pediatra debe estar pendiente durante su vigilancia de la detección de patología y derivar a especialistas de acuerdo a cada caso.


contenido

Displasia broncopulmonar

Dra. Dina Villanueva García
Dr. Daniel Ibarra Ríos

INTRODUCCIÓN

Ha habido avances significativos en medicina neonatal y perinatal desde que Northway y colaboradores, describieron la displasia broncopulmonar hace casi 5 décadas. Aunque estos avances han aumentado notablemente las tasas de supervivencia de los bebés extremadamente prematuros, la DBP continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes en estos niños.[1]

La tasa de nacimientos prematuros ha aumentado en casi todos los países en los últimos 20 años, 14.9 millones (11.1%) de recién nacidos en el mundo nacieron prematuros (< 37 semanas de gestación) en 2010, alrededor de 5% en varios países europeos y el 18% en algunos países africanos. Más de 60% de los bebés prematuros nacieron en el sur de Asia y el África subsahariana, donde 52% global de los nacidos vivos se presenta.

Las complicaciones del parto prematuro son la principal causa de muerte infantil en la mayoría de los países con alto y medianos ingresos y aquellos que sobreviven a menudo se enfrentan a problemas de salud. Una de las complicaciones más importantes de parto prematuro y la forma más común de la enfermedad pulmonar crónica en la infancia es la displasia broncopulmonar (DBP).[2,3]

DEFINICIÓN

La primera descripción de DBP fue en 1967, cuando William Northway y colaboradores, publicaron su famoso estudio sobre las características clínicas, radiológicas y cambios patológicos observados en 32 recién nacidos de aproximadamente 32 semanas de gestación con SDR grave, tratados con ventilación mecánica prolongada y altas concentraciones de oxígeno. Estos autores acuñaron el término *displasia broncopulmonar* para describir un síndrome de enfermedad pulmonar crónica que comprendía cuatro etapas de secuelas pulmonares progresivas, la última de las cuales se extendía más allá del mes de edad, caracterizada por la necesidad de oxígeno suplementario al día 28 de vida posnatal con alteraciones en la radiografía de tórax como fibrosis y colapso rodeado de zonas de marcada sobredistensión pulmonar. Durante las últimas décadas, los avances en la Neonatología han permitido mejorar la supervivencia de los prematuros extremos de forma significativa. Esto genera que las observaciones originales y la definición de Northway de hace aproximadamente 48 años de DBP hayan sido objeto de varias cambios con respecto a la patología, la necesidad de oxígeno suplementario, cambios radiográficos, presentación clínica, y nomenclatura (es decir, de la *clásica* DBP a la *nueva* DBP).

La *nueva* DBP se caracteriza por menos y más grandes alveolos, así como la disminución en el desarrollo de la microvasculatura pulmonar. Las cuatro etapas que Northway y colaboradores, describieron son definidas por características clínicas y hallazgos radiológicos: Etapa I (2 a 3 días) SDR; Etapa II (4 a 10 días) regeneración; Etapa III (11 a 20 días) transición a enfermedad crónica; Etapa IV (> 1 mes) enfermedad pulmonar crónica. Más tarde, Bancalari definió DBP, clínicamente como una complicación que ocurre entre los lactantes que recibieron ventilación mecánica durante al menos 3 días en la primera semana de vida con hallazgos radiográficos característicos y síntomas respiratorios persistentes, incluida la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de edad posnatal.

El reconocimiento entre los neonatólogos, que lactantes que no recibieron ventilación mecánica también desarrollaban DBP simplificó la definición de DBP a la recepción de oxígeno suplementario a los 28 días de edad posnatal. Shennan y colaboradores, determinaron que el tratamiento con oxígeno suplementario a 36 semanas de edad posmenstrual (EPM) era el predictor más exacto de los resultados pulmonares posteriores y propuso esta definición mejorada de DBP que parece también predecir el resultado pulmonar entre los niños con *nueva* DBP. La aparición de la nueva DBP y la mejoría de la supervivencia de los pacientes nacidos con edad de gestación muy corta llevaron a una nueva definición de DBP en un taller organizado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD, por sus siglas en inglés), el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés) y la Oficina de Enfermedades Raras (ORD, por sus siglas en inglés) se reunieron en el año 2000 para perfeccionar la definición de DBP y discutir el conocimiento que se tenía sobre daño pulmonar inducido-DBP, intervenciones de tratamiento y áreas para futuras investigaciones. En esta definición, en contraste con las anteriores que carecían de especificidad, se propuso una nueva definición, más personalizada de DBP que incorpora la clasificación de gravedad de la enfermedad evaluadas por la edad de gestación menores o mayores de 32 semanas, que requieren tratamiento con oxígeno durante al menos 28 días (Cuadro 5). Quedaron excluidos en la nueva definición los hallazgos radiológicos, debido a lo subjetivo de la interpretación y la frecuente falta de disponibilidad. También se excluyeron las características clínicas de la enfermedad (por ejemplo, taquipnea, retracciones y estertores) ya que se consideran comunes en la descripción general del DBP. En la práctica actual, el tratamiento con oxígeno suplementario a las 36 semanas de EPM sigue siendo la definición usada con mayor frecuencia de DBP.[5,6,4,1]

Walsh y colaboradores introdujeron el término de definición fisiológica de la DBP en 2003 y en 2004, usaron esta definición fisiológica en un estudio prospectivo en 17 centros de Estados Unidos de América, lo que disminuyó la incidencia promedio de DBP en 10% (35 a 25%). 1 598 RNP entre 501 a 1249 g de peso al nacer, que permanecían hospitalizados a la edad de 36 semanas de edad posmenstrual fueron evaluados. En este estudio, se definió DBP clínica como la ministración de oxígeno suplementario a la edad postmenstrual exacta de 36 SEG y DBP fisiológica en niños entre 35 a 37 semanas de edad de gestación corregida, tratados con ventilación mecánica, presión positiva continua de las vías aéreas, u oxígeno suplementario > 30% y saturación de oxígeno (SpO_2) entre 90 a 96%. Los recién nacidos en oxígeno suplementario < 30% en reposo con SpO_2 entre 90 a 96% o > 30% con saturaciones > 96% se sometieron a una reducción gradual programada por un periodo de 30 minutos respirando aire ambiente con control de oximetría de pulso y frecuencia cardiaca continua. Aquellos niños que mantuvieron SpO_2 > 90%, se consideraban que no presentaban DBP. Sin embargo, se ha sugerido modificar no la clasificación ni la definición de DBP, sino la nomenclatura, usando estadios en lugar de grados de gravedad. Así se empieza a generalizar el uso en grados 1, 2 y 3 en lugar de leve, moderada y grave, aplicándose igualmente la definición fisiológica (Cuadro 6).[7,8]

INCIDENCIA

A pesar de que existe una extensa investigación en la prevención de la displasia broncopulmonar (DBP), sigue siendo muy prevalente. Con afección importante durante toda la vida, especialmente en aquellos con estadio grave. La incidencia de DBP entre los recién nacidos (RN) < 32 semanas de edad de gestación (SEG) varía considerablemente según el centro de atención, que van desde 13.7% en la Red Neonatal Israelí, de 12.3 y 14.6% de las redes neonatales canadiense y japonesa, respectivamente, y de 26 a 30% en la Red de Vermont Oxford. En el informe de 2010 del Instituto Nacional Eunice Kennedy Shriver de Salud Infantil y la Red de Investigación Neonatal de Desarrollo Humano, la DBP es tan alta como 68% en los


contenido

Cuadro 5

Clasificación de displasia broncopulmonar Clínica y Fisiológica: por edad de gestación, gravedad y por necesidad de oxígeno			
Clasificación	Leve (1)	Moderada (2)	Grave (3)
Clínica	Necesidad de O_2 suplementario durante ≥ 28 días pero respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (< 32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)	Necesidad de O_2 suplementario durante ≥ 28 días y Fi O_2 < 30% a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)	Necesidad de O_2 durante ≥ 28 días y FiO_2 > 30% y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 ó más SEG)
Fisiológica	Necesidad de O_2 durante ≥ 28 días y documentar SaO2 > 90% con aire ambiente a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)	Necesidad de O_2 durante ≥ 28 días y necesidad documentada de FiO_2 < 30%, basada en el fallo para mantener SaO_2 > 90% tras una prueba de reducción de oxígeno realizada a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG) o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)	Necesidad de O_2 durante ≥ 28 días y FiO_2 > 30% basado en una prueba de reducción de oxígeno SaO_2 de oxígeno y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes (<32 SEG o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra primero (32 o más SEG)

Prueba de reducción de oxígeno (monitorización continúa cardiorrespiratoria y de pulsioximetría que comprende 4 fases: una basal, otra de reducción, otra de aire ambiente y finalmente vuelta a la FiO_2 inicial.
Descensos de la FiO_2 lentamente(5 min o más):

a. Si está respirando en cámara abierta reduciéndose en 2% cada vez hasta aire ambiente (mínimo 60 min)
b. Si está respirando con cánulas nasales disminuyendo el flujo, lo que condiciona descensos de la FiO2 del 20% hasta alcanzar 21% y, posteriormente, se retiran las cánulas nasales.

El diagnóstico de DBP queda establecido si falla la prueba de reducción de oxígeno al no poder mantener una saturación > 90% respirando aire ambiente.
No se tiene en cuenta la administración de oxígeno durante la alimentación.

FiO_2: Fracción inspirada de oxígeno. CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea; DBP: Displasia broncopulmonar.; SEG: semanas de edad de gestación. SaO2 :Saturación de oxígeno.
Adaptado de: Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-9; Pediatrics. 2004;114:1305-11; An Pediatr (Barc). 2013;79(4):262.e1--262.e6

recién nacidos entre 22 a 28 SEG.[9] El Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes, en México ha reportado una incidencia en RN con peso <1500 g al nacer de 11.9% y en <1 000g de 28% entre 1995-1997.[10]

Sin embargo, estos informes combinan la incidencia de todas las gravedades de DBP, lo que hace a la incidencia de DBP grave (gBPD) poco clara. Asimismo, hay pocos estudios que describan la evolución clínica y el manejo de los pacientes con DBP establecida. Específicamente, faltan estudios multicéntricos en relación al tiempo óptimo e indicaciones de manejo de la vía respiratoria y farmacológica.[9]

Cuadro 6

Puntaje clínico para valorar la displasia broncopulmonar				
Puntaje				
Variable	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	< 40	40 a 60	61 a 80	> 80
Dificultad respiratoria (retracciones)	0	leve	moderada	grave
Requerimiento de FiO_2 para mantener SPO_2 >90%	21	21 a 30	31 a 50	> 50
PCO2 (mm Hg)	< 45	45 a 55	56 a 70	>70
Tasa de crecimiento g/día	> 25	15 a 24	5 a14	< 5

Modificado de NICHD: Workshop on Bronchopulmonary Dysplasia: Recommendations of the workshop on BPD. Pediatrics (special issue), November 1979, p 920.

FISIOPATOGENIA

La fisiopatología de la DBP ha cambiado considerablemente desde que fue descrita en 1967, por primera vez como una enfermedad caracterizada por insuficiencia respiratoria grave en lactantes después del uso de ventilación con altas concentraciones de presión y oxígeno. Los avances en la atención neonatal como el aumento de uso de esteroides prenatales, el uso generalizado de factor tensoactivo exógeno y el desarrollo de estrategias de ventilación menos agresivas ha llevado a un aumento de la supervivencia de los bebés más pequeños de menor edad de gestación, ya que la mitad de los bebés nacidos vivos menores de 25 semanas sobreviven en los países industrializados. Como resultado de la interrupción temprana del desarrollo pulmonar normal y la lesión pulmonar posterior derivada de medidas para salvar la vida de los recién nacido prematuros gravemente enfermos. Esta enfermedad actualmente se identifica por la interrupción del desarrollo alveolar y microvascular de la periferia pulmonar.[11]

La DBP se caracteriza por alveolarización y vascularización alterada. La alveolarización en el ser humano se inicia en el desarrollo fetal tardío y continúa en la infancia temprana. Aunque se ha observado crecimiento continúo de nuevos alveolos en los monos rhesus hasta en la edad adulta, cada vez hay más pruebas en humanos y roedores que sugieren que el desarrollo alveolar se realiza en dos etapas. La mayoría de los alveolos se desarrolla en la fase temprana y se produce como microcapilares maduros dobles en una sola fase como red. Esta fase es seguida por el crecimiento alveolar continuo derivada de alveolos existentes. El conocimiento de estas dos fases diferentes en el desarrollo alveolar es fundamental para diseñar estrategias terapéuticas encaminadas a promover el desarrollo alveolar en el pulmón neonatal lesionado. Un ejemplo bien conocido es el uso de esteroides posnatales para mejorar la función pulmonar, facilitando la extubación y tratando así de prevenir o disminuir el desarrollo DBP. Aunque sus efectos anti-inflamatorios son potentes, la dexametasona ministrada a ratas recién nacidas ha demostrado que causa adelgazamiento alveolar y simplificación estructural, presumiblemente mediante la inhibición de la fase temprana del desarrollo alveolar.[12] Descripciones patológicas sugieren que en la DBP clásica por lo general existe lesión de vías aéreas (bronquiolitis obstructiva) alternando con áreas de sobredistensión y fibrosis a menudo grave. Sin embargo, con el tiempo, los alveolos son capaces de desarrollarse en regiones sin fibrosis.

En la DBP *nueva*, hay fibrosis mínima pero con detención uniforme del desarrollo, con grandes estructuras alveolares superficiales y capilares dismórficos. Además, parece que puede estar alterado el metabolismo del surfactante en la DBP *nueva* como resultado de la oxidación y lesión en las células de tipo 2 del pulmón. Los recién nacidos prematuros son espe-


contenido

cialmente susceptibles a la lesión pulmonar debido a factores mecánicos, oxidantes e inflamatorios debido a la inmadurez estructural y bioquímica extrema de su pulmón. Volutrauma, inflamación y deficiencia de protectores endógenos son reconocidos como factores importantes en el desarrollo de la DBP *nueva*.[4]

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Aunque la DBP tiene una causalidad multifactorial, los factores prenatales y posnatales en la interrupción del crecimiento alveolar permanecen muy bien definidos. Estos factores ya sea en forma independiente o en combinación tienen un efecto aditivo o sinérgico sobre el desarrollo de la DBP.

Los factores pueden ser divididos en internos, iatrogénicos, transfusión de sangre y externos.

Factores internos: prematuridad, género y predisposición genética

Prematuridad < 37 semanas SEG, es la principal determinante de riesgo para desarrollar DBP. La etapa sacular del desarrollo pulmonar se produce de la 23 a 32 SEG, en este periodo el pulmón inmaduro tiene vías respiratorias poco desarrolladas que soportan su estructura, hay deficiencia de factor tensoactivo, disminución de distensibilidad, mecanismos antioxidantes no bien desarrollados e inadecuado aclaramiento de liquido. Lo que hace al pulmón más susceptible a lesionarse si se produce el nacimiento durante esta etapa de desarrollo. Además, la restricción del crecimiento fetal en RNP con <28 SEG parece ser un factor de riesgo independiente para la DBP.

Género. Estudios en modelo animal han demostrado que el género influye tanto en el desarrollo como en la fisiología pulmonar y tiene impacto en la incidencia, susceptibilidad y gravedad de la enfermedad pulmonar. Los fetos femeninos muestran un perfil de fosfolípidos más maduro entre las 26 y 36 SEG, lo que lleva a una producción más temprana de componentes tensoactivos que en el feto masculino. La mayor cantidad de flujo de aire en el género femenino en comparación con el masculino, le disminuiría la posibilidad a desarrollar SDR o taquipnea transitoria. Aunque se ha reportado que el sexo femenino no ha sido un factor protector en los recién nacidos con 22 a 25 SEG. Esto podría indicar que las diferencias fisiológicas no están presentes o se expresan en las etapas tempranas de la gestación o se anulan con inmadurez.

Predisposición genética. Se ha reportado que cuando se presenta DBP en el primer gemelo, aumenta en el segundo gemelo a 65% y cuando no se presento en el primer gemelo, sólo se presentara en 8% en el segundo gemelo la DBP.

Factores iatrogénicos

Hiperoxia, ventilación mecánica, transfusión de sangre.

Hiperoxia. Se ha considerado que la DBP es secundaria principalmente a una lesión mediada por oxidantes-ventilación. La respuesta inflamatoria en los pulmones inducida por la exposición a hiperoxia, disminuye la alveolarización, lo que resume los hallazgos fisiopatológicos de la DBP. Las altas concentraciones de oxígeno inspirado pueden dañar los pulmones, aunque el nivel exacto o la duración de la exposición no seguro no es claro, los RN con DBP que fueron expuestos a niveles más altos de oxígeno suplementario para lograr mayores niveles de saturación de oxígeno presentaron una enfermedad pulmonar más persistente. El daño celular se produce por la sobreproducción de metabolitos de oxígeno reactivos citotóxicos (radicales libres de peróxido de hidrógeno, hidroxilo y oxígeno solo), y un sistema antioxidante inmaduro del RN. En los *pulmones inmaduros ventilados* existe una tendencia general a mayor regulación de genes angioestáticos (inhiben angiogénesis) y regulación disminuida de los genes proangiogénicos, lo que sugiere un cambio angiogénico. Este cambio puede estar implicado en la regulación de la angiogénesis dimórfica y en consecuencia, una deficiente alveolarización característica de los RN con DBP. Aunque la presión puede de induce lesión (barotrauma), un volumen corriente alto durante la ventilación mecánica puede causar sobredistensión de las vías respiratorias pequeñas y sáculo/alveolo (volutrauma), el utilizar insuficiente presión positiva al final de la espiración (PEEP) puede provocar apertura y colapso repetitivos de las unidades pulmonares inestables (Atelectrauma), proceso que es perjudicial para la integridad alveolo capilar, se ha reportado la importancia de la inflamación en la patogénesis DBP, mostrando que mediadores de la inflamación se liberan en respuesta a estresantes o toxinas pulmonares, incluyendo: oxidantes, radicales libres, hipoxia, infección, volutrauma o estrés de estiramiento alveolar (Biotrauma) y finalmente altas fracciones inspiradas de oxígeno (FiO_2) pueden causar estrés oxidativo con posterior lesión pulmonar. Un metaanálisis de 6 estudios controlados aleatorizados mostraron que uso de surfactante temprano con intubación seguido de extubación a presión positiva continua de vías aéreas (CPAP) comparado con uso de surfactante tardío selectivo se asocio a menor incidencia en uso de ventilación mecánica, fugas aéreas y DBP.

Transfusión de sangre. Aumenta el volumen sanguíneo circulante lo que a su vez puede incrementar el flujo sanguíneo pulmonar y esto por sí mismo aumentar el riesgo de DBP. Alternativamente, el incremento en los niveles de hierro libre puede conducir a la formación de radicales de hidroxilo tóxico. Los radicales de hidroxilo son parte del estrés oxidativo que pueden desencadenar cambios celulares y moleculares que pueden conducir a cambios permanentes en el pulmón, que resulta en DBP.

Factores externos: infección prenatal o posnatal

Infección prenatal La infección por *Ureaplasma urealyticum* parece provocar una desregulación de la respuesta inflamatoria que afecta el desarrollo pulmonar, lo que resultaría en DBP. Una metaanálisis reciente mostró que la corioamnionitis no puede considerarse como un factor de riesgo independiente para DBP. Otros grandes estudios de cohorte que no se incluyeron en esta revisión sistemática no apoyan que la corioamnionitis se asocie a un mayor riesgo de DBP, por lo que no se puede considerar estadísticamente un factor de riesgo para el DBP.

Infección posnatal. La sepsis se ha asociado con un mayor riesgo de DBP. Un estudio retrospectivo observacional de 140 RNP < 1500 g, encontró que la morbilidad asociada al desarrollo de DBP entre otras fue la sepsis neonatal tardía.

Se han reportado otros factores de riesgo perinatal para DBP que reflejan un mayor riesgo asociado con la gravedad de la enfermedad como: No recibir esteroides maternos prenatal, Apgar bajo y asfixia perinatal. También se ha relacionado con: conducto arterioso persistente, edema pulmonar, aumento de la ingesta de líquidos ajustada al peso, uso temprano de lípidos parenterales, alimentación parenteral expuesta a la luz y duración de la oxigenoterapia. Marcadores de gravedad de la enfermedad pulmonar inicial, incluyen neumotórax y enfisema pulmonar intersticial (Figuras 10 y 11).[6,12-16,5]

DIAGNÓSTICO

Clínico

La DBP es de las enfermedades pulmonares más comunes en la infancia temprana. La enfermedad resulta del impacto de los diferentes factores de riesgo en el pulmón neonatal en desarrollo y esta asociada a un riesgo significativamente mayor para deterioro pulmonar y neurológico que persiste en la edad adulta en estudios de cohorte con antecedente de prematuridad. El consenso del NICHD en el año 2000, graduó la gravedad de la enfermedad pulmonar, definiéndose tres formas, leve, moderada y grave, según la necesidad


contenido

de oxígeno y/o la asistencia respiratoria en el momento del diagnóstico, se estableció que la necesidad de oxígeno durante los primeros 28 días de vida representa el mayor valor predictivo de la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual y, por lo tanto, de tener una DBP. Por ello quedó establecido que el diagnóstico debía de basarse en la necesidad de oxígeno durante 28 días y la situación clínica a las 36 semanas de edad postmenstrual o en el momento del alta hospitalaria, lo que ocurriese antes.

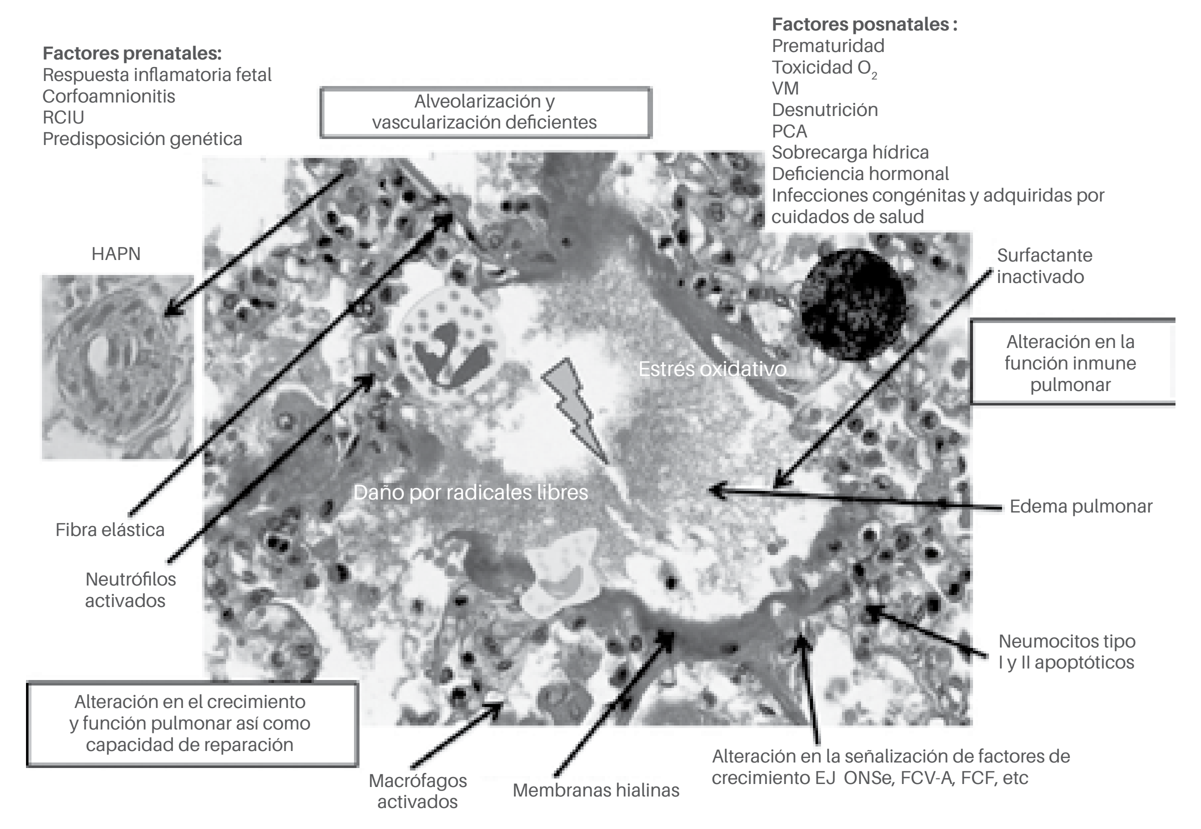
Se diferenciaron dos grupos para el diagnóstico según la edad de gestación: los nacidos con menos de 32 semanas de gestación y los mayores o iguales a 32 semanas. En todos ellos, el común denominador era la necesidad de $FiO_2 > 21\%$ durante al menos 28 días, siendo el momento del diagnóstico para los menores de 32 semanas de gestación las 36 semanas posmenstruales, y para los de 32 semanas de gestación o mayores, los 56 días de vida posnatal o el alta, lo que ocurriese antes. Así se definieron, en los menores de 32 semanas de gestación, las formas leves como aquellas que tras 28 días de necesitar oxígeno suplementario este ya no era necesario a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta; las formas moderadas, como aquellas en las que en este momento el paciente necesita $FiO_2 < 30\%$, y las formas graves cuando es necesario una $FiO_2 > 30\%$ y/o necesitan presión positiva continua (CPAP nasal o ventilación mecánica).

Para aquellos nacidos con 32 semanas de gestación o más, se aplican los mismos criterios de necesidad de oxígeno, pero se establece el momento del diagnóstico a los 56 días de vida posnatal o al alta, lo que ocurra antes. No se consideró necesario, en la conferencia de consenso, incluir la presencia de alteraciones radiológicas para el diagnóstico, ya que estas no aumenta la sensibilidad o la especificidad en el diagnóstico (Cuadro 5).

Clínicamente, la DBP se presenta con hipoxemia y necesidad de O_2 suplementario, así como de hipercapnia, que refleja un intercambio de gases respiratorios anormal e hipoventilación alveolar, resultando en una relación de ventilación/perfusión alterada. La función pulmonar se caracteriza por disminución de la distensibilidad pulmonar, taquipnea, aumento de la ventilación minuto, y del trabajo respiratorio y puede ir acompañado de un aumento de la presión de filtración microvascular pulmonar que conduce a edema pulmonar intersticial. Como resultado del incremento de la resistencia e hiperreactividad de las vías respiratorias, se pueden presentar episodios de broncoconstricción y cianosis, con deterioro de la función pulmonar temprana que indica una enfermedad más grave. El aumento de la resistencia vascular pulmonar, por lo general asociada con deficiente respuesta al uso de óxido nítrico inhalado y otros vasodilatadores. Pueden evolucionar a hipertensión arterial reversible o sostenida e insuficiencia cardiaca derecha. [12,4,17,8]

Radiológico

Debido a que los signos clínicos de la DBP son inespecíficos, la demostración de características anormales en la radiografía de tórax son importantes para el diagnóstico (Figura 12). Los hallazgos radiológicos de DBP han sido bien documentados en la literatura desde la descripción inicial y la denominación de la enfermedad por Northway y colaboradores en 1967. quienes describieron cuatro etapas de la DBP: I-síndrome de dificultad respiratoria (SDR), II- infiltrado difuso, III-patrón intersticial, IV-atrapamiento de aire, hiperlucidez local alternada con opacidad difusa; estas etapas corresponden con la progresión natural desde el SDR hasta el patrón patológico con metaplasia, atelectasias e hipertrofia muscular peribronquial y perivascular. Esta descripción inicial empleó un sistema que define los estadios de la enfermedad, pero no necesariamente su gravedad. Posteriormente, Edwards, desarrolló un sistema numérico que evaluó varios cambios de manera similar a la valoración radiológica de fibrosis quística.

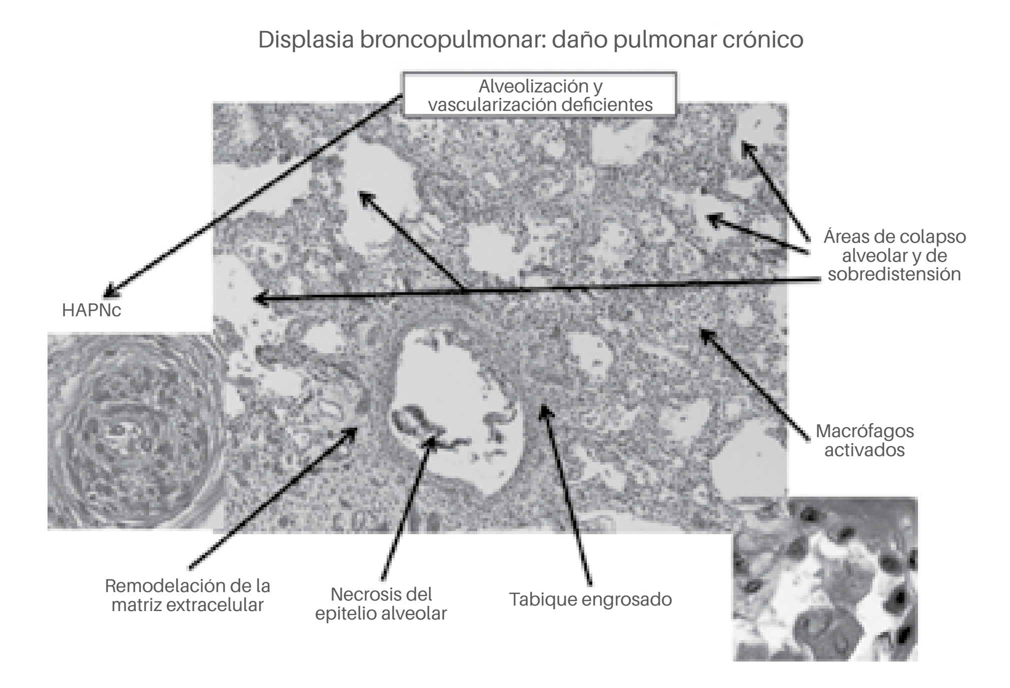


F10 Esquema e imagen histológica de las consecuencias del daño pulmonar temprano en DBP.
DBP: Displasia broncopulmonar, RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino, PCA: Persistencia del conducto arterioso, HAPN: Hipertensión arterial pulmonar neonatal, ONSe: Óxido nítrico sintasa endotelial, FCVE-A: Factor de crecimiento vascular y endotelial-A, FCF: factor de crecimiento fibroblástico. Imagen por cortesía del Dr. Guillermo Ramón García. Departamento de Patología Hospital Infantil de México Federico Gómez. Adaptado de: Ali Z, 2013 (5); Hilgendorff y O'Reilly, 2015 (12); Stevens, 2007 (13); Lacaze-Masmonteil, 2014, (14); Lardón-Fernández, 2015 (15); Hartling L,2012 (16); Van Marter, 2009 (7).

Toce y colaboradores, en 1984 reportaron una evaluación clínica y una evaluación radiológica de dos centros hospitalarios basado en una revisión retrospectiva de 110 neonatos prematuros que ingresaron sucesivamente y que requirieron ventilación mecánica, durante un periodo de dos años, se descartaron 70 por fallecimiento o por no requerir oxígeno suplementario a los 5 días de vida. Varios factores de riesgo fueron estudiados en un intento de aprender qué variables eran las mejores para predecir el desarrollo de DBP grave. Se realizó una evaluación clínica y otra radiológica (Cuadros 6 y 7) con grados de gravedad.

Después de la introducción de la terapia con factor tensoactivo exógeno y técnica de ventilación *gentil*, el cuadro clínico y radiográfico de DBP ha cambiado. Incluso los recién nacidos prematuros de muy bajo peso para edad de gestación sin dificultad respiratoria grave, poco después del nacimiento pueden desarrollar signos progresivos de insuficiencia respiratoria, necesidad de ministración de suplemento


contenido



F11 Esquema e imagen histológica del daño pulmonar crónico en DBP.
DBP. Displasia broncopulmonar, HAPNc: Hipertensión arterial pulmonar neonatal crónica. Imagen por cortesía del Dr. Guillermo Ramón García. Departamento de Patología Hospital Infantil de México Federico Gómez. Adaptado de: Ali Z, 2013 (5); Hilgendorff y O'Reilly, 2015 (12); Stevens, 2007 (13); Lacaze-Masmonteil, 2014, (14); Lardón-Fernández, 2015 (15); Hartling L,2012 (16); Van Marter, 2009 (7).

de O_2 y Radiografía de tórax anormal durante las primeras semanas de vida. Dos patrones radiográficos se han presentado: opacidades difusas pulmonares principalmente debido a daño capilar y edema pulmonar: síndrome de pulmón poroso (*leaky lung*) y cambios *quísticos* (*bubbly*). La interpretación de las radiografías es un reto. La tomografía computada de alta resolución se ha utilizado en estudios recientes que evalúan la gravedad de la DBP en niños de mayor edad.

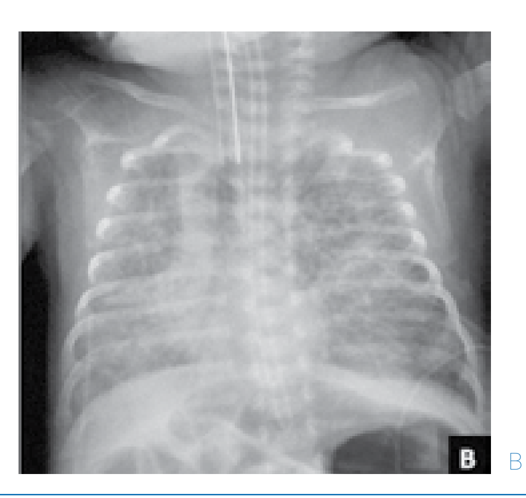
La apariencia clásica de DBP, como fue descrita por Northway, caracterizada por pulmones sobredistendidos y el desarrollo de marcada apariencia quística debido a áreas de sobredistensión focales interpuestas con áreas de atelectasia adyacentes, actualmente es menos frecuente y es más común que los niños con DBP presenten parches oscuros lineales con áreas dispersas de enfisema y leve sobredistensión en donde la apariencia radiográfica puede gradualmente mejorar.[18]

Mecánica pulmonar

La alveolarización normal se define como la tabicación originada a lo largo de las fibras de elastina, se inicia después de las 28 SEG aproximadamente y provee rápidamente de 20 a 50% de la cantidad total de los alveolos presentes en la gestación de término. El nacimiento antes de llegar a término, y por lo tanto la incompleta separación de la red del parénquima elástico, resulta en la inmovilización menos eficaz de las vías respiratorias y la subsiguiente disminución de la estabilidad de la vía aérea, aumento de la tendencia al cierre y de las resistencias de las vías respiratorias y en última instancia tendencia a colapsar las unidades alveolares



A



B

F12 Imágenes radiológicas de displasia broncopulmonar.
A Displasia broncopulmonar clásica grave donde se observa marcada apariencia quística debido a áreas de sobredistensión focales interpuestas con áreas de atelectasia y fibrosis adyacentes. **B** Nueva DBP grave con opacidades difusas pulmonares debido a daño capilar y edema pulmonar (*Leaky lung syndrome*) y cambios quísticos (*bubbly*).

Cuadro 7

Puntaje radiológico para valorar la gravedad de la displasia broncopulmonar			
Variable/Puntaje	0	1	2
Anomalías cardio-vasculares	Ninguna	Cardiomegalia (Índice cardiotorácico >0.5)	Cardiomegalia importante (Índice cardiotorácico >0.6), hipetrofia del ventrículo derecho o engrosamiento de la arteria pulmonar
Hiperexpansión	Cuenta de costillas anteriores y posteriores a partir del hemidiafragma derecho de 14 o menos	Cuenta de costillas anteriores y posteriores a partir del hemidiafragma derecho de 14 a 16	Cuenta de costillas anteriores y posteriores a partir del hemidiafragma derecho de 16.5 o más, abatimiento de hemidiafragmas o diafragma cóncavo en vista lateral
Enfisema	No se observan áreas focales	Zonas radiolúcidas esporádicas	Una o más bulas
Anormalidades fibroso/intersticiales	No se observa	Algunas zonas de densidad anormal, prominencia intersticial	Muchas zonas anormales, bandas fibróticas

Adaptado de: Toce SS, Farrell PM, Leavit LA, Samuels DP, Edwards DK: Clinical and roentgenographic scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia. Am J Dis Child 1984; 138: 581-585.

en la periferia pulmonar. Se ha reportado frecuentemente distensibilidad disminuida del sistema respiratorio en niños durante los primeros 6 meses de vida utilizando mediciones de distensibilidad dinámica durante la respiración, que parece normalizarse a los 2 años de edad lo que sugiere que el aumento de alveolarización puede tener lugar en los primeros años de vida. Sin embargo, la distensibilidad del sistema respiratorio parece


contenido

Cuadro 8

Eficacia y potencial riesgo de las maniobras para la prevención de displasia broncopulmonar							
Fármaco	Tratamiento	%	Control	%	RARR%	NNT	NND
Cafeína[1]	350/963	36.3	447/954	46.9	10.5 (6.1 -14.9)	9.5 (6.7-16.4)	NA
Vitamina A[2]	163/346	47.1	193/347	55.6	8.5 (1.1-15.8)	11.8 (6.3-93.5)	∞ (32.5-∞)
Corticosteroides día 7 a 14[3]	44/132	33.3	63/115	54.8	22.4 (10.8-34)	4.5 (2.9-9.3)	344.8 (13.5-∞)
Claritromicina* en neonatos de 750-1250 colonizados con *U Urealyticum*[4]	1/35	2.9	12/33	33.44	34 (15-50)	3 (2-7)	NA
Corticosteroides día 7-14[5]							
Muerte y DBP (28 días)	215/276	77.8	269/287	93.7	15 (10-21)	6 (5-10)	94 (1 a 3 años *p*=0.64)
Muerte y DBP (36 sem)	159/272	58.4	204/263	77.5	19 (11-26)	5 (4-9)	73 (a edad posterior *p*=0.54)
Evitar ventilación mecánica[6]							
Muerte y DBP	614/1552	39.5	737/1737	42.9	2.8 (0.5-6.2)	35 (-200-16)	NA
Volumen garantizado*[7]							
Muerte y DBP	14/22	63%	6/23	26%	3 (2-12)	37 (8-58)	NA

[1](Schmidt B) N Engl J Med 2006; 354: 2112–2121; [2].(Tyson JE) N Engl J Med 1999; 340: 1962–1968; [3](Halliday HL) Cochrane Database Syst Rev 2003; 1:CD001144; [4](Ozdemir R) Pediatrics. 2011 Dec;128(6):e1496-501; [5](Halliday HL Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 13;5:CD001145; [6](Fischer HS) Pediatrics. 2013 Nov;132(5):e1351-60;
[7](Duman N) Intensive Care Med. 2012 Aug;38(8):1358-64. * Estudio pequeño, hacen falta estudios más grandes para hacer alguna recomendación. NA: No aplicable.

permanecer disminuida en aquellos niños que siguen presentando síntomas respiratorios. La medición de la mecánica pulmonar durante la primera semana de vida en los RN muy prematuros no ha sido considerada útil en la predicción de la gravedad de la enfermedad a los 28 días de vida; sin embargo, los niños con DBP grave tienen distensibilidad pulmonar más disminuida y resistencia pulmonar aumentada en comparación con los RN con DBP leve a los 28 días de edad.

El intercambio de gases ineficiente durante el periodo neonatal es una consecuencia común de los RN muy prematuros, el intercambio de gases funcional depende del desarrollo suficiente de la membrana alveolo-capilar al nacimiento. El pulmón distal sufre aumentos sustanciales (aproximadamente 800%) en la membrana alveolo-capilar por unidad de superficie de la 22 a la 32 SEG, y por lo tanto los niños nacidos antes de las 32 SEG tienen un riesgo específico de intercambio gaseoso ineficaz durante el periodo neonatal. La evaluación clínica de intercambio gaseoso pulmonar puede ser una medida útil para evaluar las secuelas a largo plazo del tabique alveolar y el desarrollo vascular alterados asociados un nacimiento prematuro. El nacimiento prematuro interrumpe el desarrollo normal del pulmón *in utero* y resulta en una transición temprana a un ambiente atmosférico relativamente hiperóxico, con muchos otros factores de estrés, que son importantes en

el desarrollo de disfunción pulmonar. Las alteraciones en el desarrollo alveolar y vascular pulmonar son importantes en la fisiopatología de DBP, así como la combinación con pruebas de función pulmonar para evaluar estos aspectos, en particular la función respiratoria proporcionan una mayor visión al valorar las secuelas a largo plazo del parto prematuro. La importancia de la función de las vías respiratorias reducida tempranamente en la vida no puede ser subestimada, por lo que se sugiere valorar la función pulmonar en infancia y su seguimiento. Es posible que muchos niños nacidos prematuramente presenten un mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la edad adulta y se beneficiarán de evaluación periódica de la función pulmonar a través de su vida.[11,8,19,20]

TRATAMIENTO

Nutrición

Una apropiada nutrición en los RN de muy bajo peso desde el nacimiento resulta esencial para tratar de prevenir o disminuir la DBP.[21.] Se ha considerado durante muchos años, los posibles efectos deletéreos de una nutrición deficiente en la función respiratoria. La restricción del crecimiento fetal (vía factor de crecimiento vascular y endotelial, óxido nítrico sintasa endotelial e insulina),[22] se ha demostrado que aumenta el riesgo de desarrollar DBP, por lo que la desnutrición en el feto y en el recién nacido puede ser factores que contribuyan a DBP. Una de las frustraciones en el manejo de estos niños es que el aumento del trabajo respiratorio requiere mayor gasto de energía y esto hace difícil proporcionar una ingesta calórica, que pueda proveer adecuado crecimiento. La resultante restricción del crecimiento hace más complicado el tratamiento de DBP. Se ha demostrado que los esquemas restringidos de líquidos antes de la aparición de DBP no previenen la aparición de esta [RR 0.85 (0.63 a 1.14).[23] Es importante establecer nutrición pareteral (NPT) con aporte adecuado de proteínas desde el nacimiento así como la estimulación enteral con leche materna, sin embargo, no existen ensayos clínicos controlados que documenten disminución en DBP con esta maniobra. Se está explorando el beneficio en términos de función pulmonar de preparaciones lipídicas con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.[24] Una vez establecida la enfermedad se debe evitar la excesiva ministración de líquidos y la infusión de altas concentraciones de glucosa. El gasto total de energía va a depender de las condiciones del pulmón.[25] Se debe optimizar el aporte calórico para permitir la reparación tisular (120-140 kcal/k/d) con restricción moderada (140 mL/kg/día) a muy restringida (110 mL/kg/día). Es importante valorar en forma continua la interacción de los diuréticos frecuentemente utilizados y la restricción hídrica.

Ventilación mecánica

En la Neonatología actual se realiza un esfuerzo por utilizar cada vez más el uso de presión continua de la vía aérea (CPAP por sus siglas en inglés) para conservar el surfactante inducido por los esteroides prenatales dejando el uso de surfactante profiláctico a menores de 26 semanas. En el Cuadro 8 se muestra el efecto de *no ventilar* con un metaanálisis que analiza la evidencia disponible.[26] En los pacientes que se manejan con CPAP se debe estar muy pendiente para valorar la necesidad de surfactante de rescate y ventilación mecánica a quienes requieran > 40% de FiO_2. Los principios básicos de la ventilación protectora son: frecuencias altas con volúmenes corrientes controlados (bajos), hipercapnia permisiva, prevención de la hiperoxia, la estrategia de *pulmón abierto* (Reclutamiento alveolar y prevención de atelectasias), el uso de volumen garantizado[27] y la identificación temprana del neonato que se puede beneficiar de la ventilación de alta frecuencia.[28] Aún se encuentra en discusión el objetivo de saturación sobre todo en los neonatos con MBPN en el umbral bajo (85 a 89%) contra alto (91 a 95%). Un metanálisis que agrupa los estudios del NEOPROM (Siglas en inglés del *Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis*) que incluyen el SUPPORT (*Surfactant, Positive Pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial*), el BOOST II (*Benefits of Oxygen Saturation Targeting*) y el



COT (*Canadian Oxygen Trial*) con un total de 4 911 pacientes encontró que al comparar objetivo bajo contra alto no se encuentra diferencia en la presentación de DBP [RR 95% IC 0.95 (0.86, 1.04)] y si existe una asociación con aumento de la mortalidad [RR 95% IC 1.41 (1.14 a 1.74)]. Actualmente la recomendación es mantener saturaciones entre 88 y 95% y en los neonatos con MBPN es sensato no bajar de 90%. Actualmente se cuenta con métodos automatizados para la modificación de la FiO_2 por parte del ventilador que reciben la oximetría de pulso del paciente. Este *bucle cerrado* de FiO_2 (*closed loop* FiO_2) ha demostrado ser más efectivo que el control manual para mantener oximetrías en rangos establecidos, evitar episodios de hiperoxemia y episodios graves de hipoxemia.[29] En un futuro se contará con información acerca del impacto de la automatización en DBP que incluye el *bucle cerrado* de FiO_2 y el volumen garantizado (hasta el momento se ha encontrado efecto en un ensayo clínico en el desenlace compuesto de DBP y muerte).[30]

Medicamentos

Esteroides

Una marcada inflamación en el pulmón parece jugar un papel importante en la patogénesis de la DBP, la unificación de muchos factores en una sola vía común. Por lo tanto, es razonable considerar el uso de esteroides en el tratamiento de DBP y su uso puede ser más definido en base a la vía de ministración. Históricamente, revisiones del uso de esteroides sistémicos han investigado tres efectos de la dexametasona en la DBP (tratamiento de lesión pulmonar existente, así como prevención) cuando se ministra durante diferentes periodos de tiempo: temprano (< 96 horas), moderadamente temprano (7 a 14 días) o tardía (> 3 semanas) después del nacimiento Sin embargo, recientes estudios han clasificado como temprana (< 7 días) o tardía (≥ 7 días) después del nacimiento en base al tiempo de ministración de la dexametasona. Todas estas revisiones han demostrado que este esteroide facilita la extubación, reduce cuando se combina muerte o DBP a los 28 días o 36 semanas del último periodo menstrual y también reduce la incidencia de PCA y ROP.[31]

El uso de esteroides prenatales han evidenciado una disminución importante en síndrome de dificultad respiratoria (SDR) por déficit de surfactante [RR 95% IC 0.66 (0.59–0.73)], y SDR moderado a severo [RR 95% IC 0.55 (0.43 a 0.71)]; sin embargo, no ha mostrado relación significativa con la disminución de DBP [RR 95% IC 0.86 (0.61 a 1.22).[32] En 1972, Liggins y Howie demostraron una marcada reducción en la incidencia y gravedad de SDR con betametasona antenatal.[33] Mientras que muchas personas estaban convencidas del valor de este enfoque, tomó otros 20 años antes de que se obtuviera su amplia aceptación después de un consenso. La reducción de la incidencia y la gravedad del SDR lógicamente debería dar como resultado en una reducción en la necesidad de ventilación asistida y por lo tanto una disminución de la incidencia de DBP. Sin embargo, no fue hasta 1990 que una reducción en el desarrollo de DBP se demostró después de la terapia con esteroides prenatal materna. El uso de esteroides posnatales es más discutible. Cuando se introdujo por primera vez esta terapia, la ventilación asistida era necesaria durante periodos prolongados, incluso meses en algunos casos. Los esteroides posnatales acortaron la duración de la ventilación mecánica aunque probablemente no influyó en forma significativa en la incidencia de DBP/EPC. Revisiones sistemáticas recientes han sugerido que se debe evitar el uso de esteroides posnatales en la primera semana después del nacimiento, y su uso después de la primera semana se debe reservar para los recién nacidos en los que no se puede disminuir/retirar de la asistencia respiratoria. Existe en línea una herramienta para valorar el riesgo de DBP,[34] se recomienda su uso en grupos de alto riesgo (https://neonatal.rti.org). Si todavía se tratan pacientes con DBP clásica, los esteroides posnatales probablemente siguen siendo un componente importante del manejo terapéutico, pero su papel en el manejo de DBP nueva parece limitarse a los RNP muy enfermos. Los esteroides inhalados no han mostrado utilidad clínica en el manejo de DBP ni ventaja sobre esteroides sistémicos.[35]

Vitamina A

Es un retinol necesario para el desarrollo normal del pulmón y el pulmón inmaduro. Los beneficios biológicos conferidos por la vitamina A y sus metabolitos incluyen la mejoría en la integridad epitelial y la respuesta a la infección o lesión. Un ensayo clínico grande sugiere que la vitamina A intramuscular es una terapia preventiva segura y eficaz para la DBP que tiene un efecto de tratamiento modesto; 807 recién nacidos de <1000 g peso al nacer nacidos en centros de la Red NICHD Neonatal fueron aleatorizados a recibir vitamina A intramuscular 5000 IU tres veces por semana durante un mes (Cuadro 8).[36] No hubo diferencias en deterioro neurológico entre los grupos de tratamiento a los 18 a 22 meses. La vitamina A ministrada por vía oral no ofrece beneficio preventivo para la DBP.

Cafeína

Metilxantina que antagonista de los receptores de adenosina A1 y A2 que actúa aumentando el 3'5' AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa y la translocación intracelular de calcio estimulando el sistema nervioso central. Utilizada rutinariamente para las apneas del prematuro demostró disminuir la incidencia de DBP.[37] También ha demostrado que mejora la tasa de supervivencia sin alteración neurológica a los 18 a 21 meses con un OR de 0.79 con IC 95% de 0.65 a 0.96,[38] pero no a los 5 años.[39] Se utiliza una dosis de impregnación de 20 mg/kg, seguido de una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/kg cada 24 horas (Cuadro 8).

Diuréticos

Los neonatos con DBP tienen un aumento en el agua pulmonar total y son susceptibles a presentar atelectasias inducidas por gravedad y congestión alveolar. Se sabe que los diuréticos producen mejoría a corto plazo de la función pulmonar; sin embargo, no han mostrado mejoría a largo plazo en la mortalidad, duración de la necesidad de oxígeno, duración de la estancia intrahospitalaria y rehospitalizaciones. El más efectivo en acción es el furosemide pero por la nefrotoxicidad y el riesgo de nefrocalcinosis se intenta utilizar tiazidas. No hay estudios que demuestren el valor de agregar espironolactona.[40]

Células mesenquimales

Un área prometedora es el trasplante de células mesenquimales intratraqueales lo cual ha demostrado en estudios experimentales que mejora la histología, disminuye las citosinas inflamatorias y disminuye la incidencia de DBP.4[1] Existe un estudio Fase I en 9 neonatos se encontraron resultados prometedores.[42]

Oxígeno en casa

El oxígeno es el tratamiento más utilizado en Neonatología y juega un papel vital en el manejo de los recién nacidos prematuros. La hipoxia alveolar puede conducir a la vasoconstricción pulmonar y a hipertensión arterial pulmonar, mientras que la hiperoxia puede llevar a complicaciones como la displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y lesiones de la sustancia blanca. A pesar de esto, las estrategias óptimas para su uso siguen siendo controvertidas y lograr el equilibrio entre el logro de la oxigenación tisular adecuada y evitar la toxicidad del oxígeno es un reto. El objetivo principal de la terapia de oxígeno es lograr normoxemia arterial y tisular evitando hiperoxemia. La oximetría de pulso: Desde su introducción en la década de 1980, se ha convertido en el pilar de la medición continua de saturación de oxígeno (SpO_2) en la unidad neonatal porque es barato, fiable, reproducible, no invasivo y fácil de usar. Se basa en un patrón de absorción de la oxihemoglobina y hemoglobina desoxigenada por luz roja e infrarroja. Un sensor se coloca alrededor de la mano o del pie del bebé y diodos emisores de luz transmiten luz roja e infrarroja a través de los tejidos a un fotodetector; SpO_2 y la frecuencia cardiaca se estiman por el patrón de absorción de la luz emitida durante el flujo arterial pulsátil. La medida exacta depende de la distinción entre la absorción causada por el flujo sanguíneo (venoso) pulsátil y no pulsátil.

La SpO_2 como se determina por oximetría de pulso es la relación entre la oxihemoglobina con la hemog-



lobina total. La saturación de oxígeno fraccional es la relación de la oxihemoglobina a la hemoglobina total incluyendo methaemoglobinas y carboxihemoglobina. La SpO_2 funcional es la relación de la oxihemoglobina con todas las hemoglobinas capaces de transportar oxígeno.

La justificación para el uso de oxigenoterapia domiciliaria es que la ministración de oxígeno suplementario a través de una cánula nasal en recién nacidos prematuros estables que no requieren de un entorno hospitalario promueve la vinculación más estrecha entre padres-hijo, al tiempo que se previenen los efectos de la hipoxemia crónica. Además de considerables beneficios financieros para el sistema de salud. Uno de los primeros informes publicados sobre su uso para DBP se publicó en 1976, seis bebés fueron tratados con éxito con oxígeno suplementario en casa después del alta temprana de una unidad neonatal. Se reporto un ahorro de costos de salud de $ 18 000 dólares por niño, los padres refirieron un ambiente familiar más normal. A partir de ese reporte la práctica de oxigenoterapia domiciliaria para los bebés con DBP se ha establecido sólidamente en muchos centros hospitalarios, aunque todavía existe controversia acerca de las saturaciones de oxígeno que se deben utilizar al iniciar el tratamiento con oxígeno domiciliario. Esto se deriva del hecho de que hay una falta de una definición precisa de DBP lo que conduce a grandes variaciones en el uso de oxígeno con saturaciones de oximetría de pulso objetivo. Otras posibles preocupaciones son el costo, la ansiedad de los padres y la toxicidad del oxígeno.[43]

Criterios de indicación de oxígeno suplementario

- Criterio estándar para la población de niños con DPB en general: pacientes cuya SaO_2 respirando aire ambiente sea < 92%.
- Criterios clínicos de evaluación individual: considerar la oxigenoterapia en los pacientes cuya SaO_2 respirando aire ambiente se encuentre entre 92 y 96% y presenten alguna de las siguientes situaciones:

a. Signos de compromiso pulmonar crónico y retraso del crecimiento con aporte nutrimental requerido. Se debe evaluar la eficacia de la oxigenoterapia para favorecer el crecimiento antes de indicar su uso crónico.
b. Diagnostico de hipertensión arterial pulmonar. Debe plantearse una evaluación conjunta con el cardiólogo.

Medición

La oximetría de pulso es el método de elección. Presenta una adecuada correlación con la PaO_2. Los periodos de hipoxia aguda, intermitentes o prolongados causan hipertensión pulmonar o falla del crecimiento en los niños con DBP. También se han publicado muertes súbitas atribuibles a eventos de hipoxemia no registrados. Por lo expuesto, se debe evaluar la ocurrencia de hipoxemia durante periodos prolongados de sueño, vigilia, alimentación y llanto. Ante una infección respiratoria aguda o algún procedimiento bajo anestesia, puede aumentar el requerimiento de O_2 o requerirlo si no existía antes. En estas circunstancias, debe garantizarse el monitoreo continuo de la SaO_2. En los niños con DBP muy grave o en casos de empeoramiento agudo, podría ser necesaria una gasometría arterial para evaluar la ventilación.

Suspensión

Si el niño evoluciona con crecimiento normal y no presenta signos de hipertensión arterial pulmonar (ecocardiograma) durante el último mes de seguimiento, se comienza durante los controles clínicos ambulatorios, con pruebas de SaO_2 en alimentación, llanto, vigilia y aire ambiente.

Si los valores son ≥92% se inicia la disminución del O_2. Esto debe hacerse de manera gradual, aumentando progresivamente las horas sin oxigeno durante la vigilia. Antes de suspender el O_2 nocturno se debe tener o indicar una oximetría continua durante el sueño nocturno de al menos 6 horas. En la mayoría de los casos esta práctica se realiza con el niño internado. Se considera fallido el intento si la SaO_2 promedio es < 92% o, independientemente de que esta se encuentre dentro de ese valor, si la ganancia de peso se detuvo habiendo manteniendo el mismo aporte nutrimental previo a la suspensión. Durante los primeros 3 meses de la suspensión el paciente debe permanecer con el equipo de oxigeno en su domicilio, ya que si presentaran intercurrencias respiratorias podría requerirlo nuevamente. Las conductas propuestas son protectoras para la evolución de la mayoría de los niños con DBP. En cada caso debe efectuarse una cuidadosa evaluación clínica individual.[44]

Después de la realización del estudio BOOST1 para mantener SpO_2 en 92 a 95%, la incidencia de la oxigenoterapia domiciliaria disminuyó de 2/1000 nacidos vivos a 1.1/1000 nacidos vivos. Esto sugiere que el mantener los objetivos óptimos de SpO_2 disminuye la duración de la terapia de oxigeno y que a pesar de esteroides prenatales y surfactante posnatal la necesidad de oxígeno domiciliario en un subgrupo de niños prematuros continúa.[43]

Prevención de infecciones: Se han asociado diversos microorganismos con la presencia de DBP. Uno de ellos y el más estudiado es *Ureaplasma*.[45] Un ensayo clínico controlado encontró disminución en la presentación de DBP en pacientes colonizados.[46] Otros microorganismos estudiados pero sin una relación clara son citomegalovirus y estafilococo coagulasa negativo.

Exacerbaciones pulmonares: No existen guías al respecto, pero a menudo se requiere limitar el volumen total, utilizar furosemida, beta 2 agonistas para el broncoespasmo,[47] y también se ha descrito el uso de esteroides inhalados y cromoglicato de sodio (estabilizador de células mastociticas que inhibe la actividad de neutrófilos y la quimiotaxis). Es importante hacer notar que no hay estudios que evidencien mejoría a largo plazo.[48]

COMPLICACIONES

La evidencia reciente sugiere que los RN que nacen muy o extremadamente prematuros, sobre todo si desarrollaron DBP, tienen a largo plazo complicaciones respiratorias, incluyendo la función pulmonar alterada, que va más allá de la edad de lactante en la infancia y en la edad adulta. Numerosos estudios han documentado la función pulmonar anormal durante la infancia después de un parto muy prematuro y el desarrollo de DBP. Estos estudios indican que los RN muy prematuros, con y sin DBP, experimentan función pulmonar reducida en los primeros meses después del nacimiento. Comparado con los niños a término con DBP hay mayor probabilidad que sea sintomático con sibilancias recurrentes y requerir re-hospitalización durante los dos primeros años de vida, debido a enfermedades respiratorias. Las pruebas funcionales muestran función de vía aérea significativamente disminuida y un volumen residual pulmonar aumentado en niños muy prematuros comparado con controles que nacieron a término. En la actualidad en la mayoría de los estudios de seguimiento pulmonar durante la infancia después de un nacimiento prematuro sobre evaluación de síntomas respiratorios, función pulmonar y capacidad al ejercicio en los niños entre 7 y 12 años indican que los niños que nacen prematuros tienen un mayor riesgo de síntomas respiratorios como; tos, sibilancias y asma. El parto prematuro aumenta el riesgo de disminución de volumen espiratorio forzado, de flujo, capacidad pulmonar y aumento del volumen residual; estas alteraciones indican obstrucción al flujo aéreo y son particularmente comunes en individuos que desarrollaron DBP.[49]

Aunque sólo algunos niños con DBP siguen dependiendo de oxígeno suplementario después de los 2 años de edad por meses o años, esto se describe con frecuencia en enfermedad pulmonar grave. Estos niños requieren reingreso hospitalario el doble de frecuencia en comparación con los niños que no son dependientes de oxígeno. Incluso después de haber superado la necesidad de uso de oxígeno suplementario, altas tasas de readmisión hospitalaria persisten en niños con DBP, hasta 70% requiere una estancia hospitalaria en los primeros 2 años de vida. Las infecciones con el virus sincicial respiratorio son la principal causa de readmisión entre los recién nacidos prematuros, independientemente del estado de gravedad de la DBP. Los pacientes con DBP moderada



a grave presentan con mayor frecuencia episodios de sibilancias y uso de aerosol terapias.

La única respuesta a la lesión observada en el pulmón inmaduro incluyendo los efectos sobre el estrés oxidativo, composición de la matriz extracelular, señalización del factor de crecimiento, y la respuesta inflamatoria sostenida se traducen en una imagen histopatológica característica. Además, estos cambios contribuyen a un *efecto memoria* pulmonar que se ha borrado con el tiempo. La lesión temprana en el pulmón provoca consecuencias a largo plazo que incluyen la alteración de los procesos fisiológicos del envejecimiento, así como una respuesta característica a los problemas impuestos en el pulmón del adulto. Estas consideraciones, así como el posible impacto de un pulmón lesionado en el proceso de desarrollo orgánico extrapulmonar, por ejemplo el cerebro se debe tomar en cuenta, cuando se diseñan estrategias de tratamiento y se recomiendan cuestiones de estilo de vida a esta población de pacientes.[12]

Ronkainen E y colaboradores en 2015 realizaron un estudio de seguimiento con una cohorte de 88 niños en edad escolar que nacieron con < 32 semanas de EG y 88 controles nacidos a término con edad y género semejantes al primer grupo. Se les realizo espirometría y capacidad de difusión. Se observó que las características de espirometría flujo-volumen y la capacidad de difusión alveolar se redujeron significativamente en la cohorte de niños en edad escolar nacidos muy prematuros en comparación con los controles de término. Además, un diagnóstico de DBP muy temprana estuvo asociado con disminución de espirometría y capacidad de difusión en la edad escolar comparado con los prematuros sin DBP. Su metaanálisis mostró que los RN muy prematuros al nacer y diagnóstico de DBP moderada a grave lleva a una reducción agregada de FEV_1 en edad escolar.[50]

PREVENCIÓN

Al igual que con el SDR, es evidente que la prevención de la prematuridad reduciría significativamente la incidencia y la gravedad de la DBP. Sin embargo, el logro parece tan lejos de la realidad tal como era cuando DBP fue descrita por primera vez hace ya casi 5 décadas. Sin embargo, se han realizado algunos progresos en la prevención y el manejo de DBP. Inicialmente, estos fueron dirigidos principalmente a cambiar las técnicas de ventilación que se han utilizado hasta el momento para manejar adecuadamente el volumen que se utiliza en apoyo a mejorar la ventilación pulmonar y un mejor manejo de los requerimientos de líquidos, así como reducir el uso de ventilación mecánica y aumentar el uso de presión positiva continua de vías aéreas. La vitamina A (retinol) ha mostrado un claro beneficio cuando se ministró como suplemento profiláctico a lactantes con un peso al nacer inferior a 1000 g. Actualmente se utiliza más o menos en forma rutinaria en la mayoría de unidades de cuidados intensivos neonatales de América del Norte. Se ha sugerido que la vitamina A puede regular el incremento de los genes necesarios para el crecimiento del pulmón fetal y la cafeína mostró disminuir la incidencia de DBP.

En recién nacidos prematuros con DBP, se ha reportado en promedio una tasa de hospitalización relacionado a VSR de 19.8% a partir de 8 estudios que incluyeron 2 721. Además el promedio de infecciones de vías respiratorias bajas asociadas a mortalidad fue notable siendo 1.5% (intervalo de 0 a 8.0%). El palivizumab demostró una reducción significativa de la tasa de hospitalización por VSR a 1.64%. La mayoría de las recomendaciones para los neonatos prematuros con displasia broncopulmonar se adhieren a la declaración de política de la Academia Americana de Pediatría que sugiere profilaxis con palivizumab en lactantes y niños menores de 24 meses con DBP que requirieron tratamiento médico para su enfermedad pulmonar crónica incluyendo oxígeno suplementario, broncodilatadores, diuréticos o tratamiento con esteroides crónico con seis meses antes del inicio de la temporada de VSR.[51]

Todos los niños prematuros o de bajo peso deben ser inmunizados a los dos meses de edad cronológica, independientemente de la edad de gestación y del peso. La vacuna contra el virus de la gripe A esta indicada en los niños mayores de 6 meses en las dosis ya establecidas (primer año dos dosis con intervalo de 1 mes y segundo año una dosis anual), 2 meses antes del pico estacional invernal mientras persista con signos de DBP. También deben vacunarse las personas que convivan con estos niños.

Debe indicarse la vacunación contra la tosferina de las personas que convivan con los recién nacidos prematuros menores de 1500 g hasta los 6 meses de vida, junto con la vacuna antigripal.

Inmunoprofilaxis pasiva: Con anticuerpo monoclonal antivirus respiratorio sincicial (palivizumab). El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga a la proteína F, responsable de la fusión del VRS. Previene el desarrollo de las formas graves. Esta indicado para los niños menores de 2 años con DBP que han requerido tratamiento (suplemento de O_2, broncodilatadores, diuréticos) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación de VRS o que son dados de alta durante su transcurso. Se recomienda una dosis mensual de 15 mg/kg por vía intramuscular (total 5 dosis). No tiene utilidad en la infección establecida por VRS ni para evitar la diseminación.[44]

Es importante que los familiares y cuidadores de todos los recién nacidos de cualquier edad de gestación en especial los niños prematuros con displasia broncopulmonar, tomen medidas para disminuir el riesgo de contagio con infecciones respiratorias como: lavado de manos antes y después de tocar al niño, evitar exposición a personas con síntomas respiratorios, incluidos hermanos pequeños, si el cuidador tiene síntomas respiratorios debe evitar el contacto con el niño. Si esto no se puede, debe usar cubrebocas y extremar el lavado de manos, no acudir a lugares en donde se congreguen muchas personas y evitar guardería hasta los 6 meses de edad.

PRONÓSTICO

El oxígeno tiene una estructura molecular única que es capaz de aceptar electrones libres generados por el metabolismo oxidativo en su anillo exterior. La hiperoxia, reperfusión, infección, inflamación asociada al ventilador y las inadecuadas defensas antioxidantes pueden producir especies reactivas de oxígeno (ROS) que son tóxicas para los tejidos vivos. Estudios clínicos sugieren que ROS están implicados en la patogénesis de la DBP. Las concentraciones plasmáticas de ROS (alantoína, pentano expirado, carbonilos proteicos, y moléculas de 3-nitro tirosina) se ha reportado están significativamente elevadas durante la primera semana de vida en recién nacidos que desarrollan DBP en comparación con los que no la desarrollan significativamente. Dr. Davies, uno de los autores de este artículo, reportó que La ministración intratraqueal de superóxido dismutasa CuZn humana recombinante (rhSOD) se asoció con aumento de los niveles de SOD (pulmón, suero, orina) y menores niveles de los biomarcadores de lesión pulmonar aguda, aunque datos limitados de seguimiento en esta cohorte inicial no demostraron ninguna diferencia en muerte, DBP, días de ventilación mecánica, necesidad de oxígeno, o del desarrollo neurológico. Sin embargo, un estudio más grande con 302 niños de RN de MBPN que tuvo seguimiento hasta el año de edad gestacional corregida mostró una reducción significativa de la morbilidad pulmonar (por ejemplo, enfermedad respiratoria, visitas a la sala de emergencia, reingresos hospitalarios) en el grupo tratado con superóxido recombinante comparado con el grupo placebo, lo que sugiere que una reducción en la lesión oxidante temprano puede impactar en los resultados a largo plazo.

La CC10 es una proteína de 10 KDa secretada por las células epiteliales bronquiolares no ciliadas, es una de las más abundantes en el líquido que recubre el epitelio pulmonar. La CC10 tiene amplias propiedades antiinflamatorias y se ha demostrado que es significativamente menor en los aspirados



traqueales de RN prematuros quienes murieron o desarrollaron DBP. Estudios en modelo animal han mostrado que la ministración de CC10 recombinante humana (rhCC10) aumenta la regulación de proteínas del surfactante y la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, mientras se mejora la mecánica respiratoria. Es un tratamiento prometedor que se está investigando con más detalle en un estudio multicéntrico aleatorizado, ciego que esta evaluando la supervivencia sin morbilidad pulmonar a largo plazo.[31]

CONCLUSIÓN

La displasia broncopulmonar es aún la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en los lactantes que produce costos extremadamente altos. Es un trastorno multisistémico y ambos factores prenatales y posnatales tienen influencia en el desarrollo de la DBP, continúa siendo una complicación muy importante en las unidades de cuidado intensivo por ser una enfermedad multisistémica que produce una elevada morbimortalidad y una carga física, social y económica significativa para los familiares de los supervivientes. Aunque se han tenido grandes avances, el problema persiste, por lo que se requiere de investigación adicional para mejorar los resultados. Todavía no ha sido posible reducir la incidencia de DBP a pesar de la existencia de muchas oportunidades potenciales de hacerlo. Los niños con displasia broncopulmonar tienen con mayor frecuencia alteraciones cognitivas, educativas y de conducta, asimismo su función pulmonar esta disminuida a través de la infancia y la vida adulta. Múltiples terapias se utilizan habitualmente, ya sea sola o en combinación (lo que potencialmente aumenta las interacciones farmacológicas y efectos secundarios asociados) y además no existe suficiente evidencia que apoye el uso a corto o largo plazo de muchos de estas terapias. De hecho, ningún tratamiento único ha demostrado tener un impacto significativo en la incidencia o la gravedad de DBP por lo que se debe continuar investigando si las nuevas terapias que se han propuesto por ejemplo con factores de crecimiento específicos o células madre pueden promover la maduración de los pulmones y afectar así la incidencia de DBP. Finalmente, es fundamental prevenir la prematuridad y realizar un uso y vigilancia adecuados del oxígeno suplementario para disminuir esta grave complicación.

Síndrome de aspiración de meconio

Dr. Daniel Ibarra Ríos
Dra. Dina Villanueva García

INTRODUCCIÓN

Generalidades

Aristóteles acuñó el término meconio, derivado de la palabra griega *meconium-arion* que significa *parecido al opio* considerándolo como inductor del sueño fetal. Desde principios del siglo pasado textos obstétricos describían el paso intrauterino de meconio como un dato de muerte fetal inminente.[1] Desde 1962, Leonard sugirió una relación entre el líquido amniótico teñido de meconio (LATM) y anoxia fetal, sufrimiento fetal y muerte perinatal.[2] El Dr. Victor J. Pop bromeó en una editorial al afirmar que: ¿Acaso el concepto de meconio de acuerdo con Aristóteles ha puesto a dormir no sólo al feto sino a los investigadores y clínicos?[3] Hoy en día existe evidencia abundante de que el hecho de encontrar LATM representa madurez fetal; también se ha relacionado la presencia de LATM con desenlaces perinatales adversos incluyendo el síndrome de aspiración de meconio (SAM). También se sabe que por su asociación histórica el hecho de encontrar LATM lleva a una mayor intervención e invasividad durante la reanimación.

Epidemiología

La presencia macroscópica de líquido amniótico de manera global se encuentra en 13% de todos los nacimientos;[4] en 5% antes de las 37 semanas, 25% de los embarazos a término y de 23 a 52% en los embarazos postérmino.[5] Sólo 5 a 10% de los expuestos presentará SAM.[6] En las últimas cuatro décadas se reporta una disminución en la mortalidad que llegó a ser hasta de 40% a menos de 5%.[7]

Es más frecuente en recién nacidos de término o posmaduros, y es poco frecuente en neonatos menores de 34 semanas de edad de gestación.[8] En un estudio reciente Henry y colaboradores utilizaron la evaluación microscópica de meconio en 431 placentas de recién nacidos menores a 1 350 g.[9] Encontraron una prevalencia de 16%. El hallazgo microscópico se asoció con nacimiento por cesárea, corioamnionitis, hemorragia intraventricular con escala de Papille 3 y 4 y displasia broncopulmonar. Existe una tasa de mortalidad de 2.5% pero aumenta hasta 35% en los países no industrializados.[7,10] Se han descrito diferencias étnicas en el SAM (mayor incidencia en neonatos surasiáticos y africanos); sin embargo, en general los autores concluyen que puede estar relacionado con una madurez avanzada del sistema gastrointestinal.[11]

En México Quintero y colaboradores reportaron en 2012 que en un hospital de tercer nivel en Monterrey 41 pacientes con SAM entre 25 318 nacimientos del 2002 al 2007 (incidencia 0.16%); el sexo masculino predominó (58.5%), edad de gestación entre 37 y 42 semanas en 92.7%; 34% presentó asfixia perinatal; no reportaron fallecimientos por SAM.[12]

Fisiopatología

Al analizar la literatura disponible no queda clara la interpretación de la presencia de líquido meconial.[13] Antiguamente se creía que la condición principal que llevaba a la emisión de meconio era la asfixia perinatal, la cual estimulaba la peristasis intestinal y la relajación del esfínter anal mediadas por el sistema nervioso parasimpático;[14] este efecto también puede ser causado por la compresión del cordón umbilical o de la cabeza durante el parto. Sin embargo, en estudios en mode-

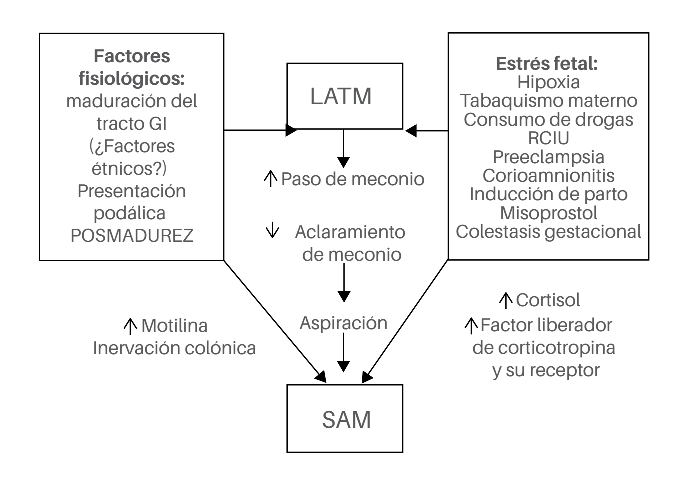


lo animal no se ha logrado la emisión de meconio al pinzar la aorta en ratas y animales denervados del sistema simpático; así mismo estos estudios indican que el estímulo hipóxico conlleva a una disminución en la deglución del LATM en vez de aumentar la liberación de más meconio.[15]

Monen y colaboradores,[16] tras realizar una revisión sistemática que justifique la etiología del LATM proponen que la presencia de éste se tome como un signo clínico más que como un síndrome, comprendiendo que aumenta su prevalencia al aumentar la edad de gestación y que puede estar relacionado (aunque como se verá más adelante, no se puede afirmar de manera categórica) con asfixia.

La Figura 13 muestra la fisiopatología propuesta aunque se debe tener en cuenta que muchos de estos elementos no se han podido comprobar en un modelo animal.[17,18]

Se considera el meconio espeso como asociado con peores desenlaces perinatales más que el meconio fluido, aunque también se ha reportado en la literatura lo contrario.[19,20] El meconio fluido normalmente representa un evento crónico mientras que el meconio espeso se puede asociar con un evento hipóxico agudo.



F13 Fisiopatología propuesta para la aparición de líquido amniótico teñido de meconio (LATM) y el consecuente síndrome de aspiración de meconio (SAM). GI: gastrointestinal, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

De manera clásica se describía en la fisiopatología del SAM:

1. Obstrucción de las vías aéreas por meconio (efecto de válvula).
2. Inflamación de las vías aéreas y parénquima pulmonar.
3. Disfunción del factor tensoactivo pulmonar.
4. Neumonitis química.

La fase aguda de la aspiración (primeros 15 minutos) se caracteriza por aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP) así como en la capacidad residual funcional, disminución de la distensibilidad, hipoxemia aguda, hipercarbia y acidosis respiratoria. La fase tardía (después de una hora) es el resultado inflamatorio del movimiento del meconio a las vías aéreas más distales (bronquiolos terminales y alveolos).[21]

El meconio es una sustancia viscosa de color negro a verde oscuro con un pH de 5.5 a 7. Contiene líquido amniótico, células epiteliales descamadas, lanugo, *vernix caseosa*, moco, sangre y secreciones gastrointestinales. La masa seca del meconio está formada por mucopolisacáridos, ácidos biliares, sales biliares, bilirrubina, colesterol monoglicéridos, biglicéridos y triglicéridos, ácidos grasos libres, enzimas (incluyendo la fosfolipasa A2 pancreática), proteínas, citocinas (IL-1, 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa), grupo heme, purinas y fósforo.[22] Se puede considerar una parte hidrofílica constituida por las proteínas y pigmentos biliares y una hidrofóbica conformada por los lípidos.

El meconio puede inactivar las propiedades tensoactivas del surfactante por varios mecanismos:

1. Disminuye la adsorción de los lípidos del surfactante en la superficie aire-líquido, evitando que se distribuya a través de la superficie alveolar.
2. Disminuye la concentración de proteínas asociadas con surfactante SP-A y SP-B.
3. Cambia la viscosidad y la ultraestructura del surfactante.
4. Acelera la transformación de agregados con gran superficie (cuerpos laminares, mielina tubular y cuerpos multilaminares) activa hacia agregados pequeños (cuerpos unilaminares) con menos actividad.

Existe daño directo al pulmón tanto por las citocinas proinflamatorias que existen en el meconio (factor de necrosis tumoral α, así como interleucinas 1, 6 y 8) como por los mediadores liberados por neutrófilos, macrófagos y células epiteliales. Los neutrófilos activados por los macrófagos y las citocinas se adhieren al endotelio (se potencia la acción quimiotáctica de los neutrófilos). Se activa el complemento, la cascada de la coagulación, se produce factor activador de las plaquetas y todas estas sustancias vasoactivas llevan a la destrucción del endotelio y la membrana basal. Existe por su parte fuga de proteínas plasmáticas a través de la membrana alveolocapilar dañada y las citocinas, enzimas y oxidantes producen la inflamación mediada por meconio (proteasas liberadas de los gránulos de los neutrófilos, elastasa, etcétera). Se generan especies reactivas de oxígeno y nitrógeno con efectos citotóxicos. Existe peroxidación por parte de los ácidos grasos insaturados, también por este mecanismo se pierde la integridad de las membranas y empeora la fuga capilar. Las células activadas producen fosfolipasa A_2 (FLA_2) que junto con la pancreática contenida en el meconio causan directamente o por la activación de la vía del ácido araquidónico, destrucción del epitelio pulmonar. La FLA_2 funciona como precursor para la síntesis de ciclooxigenasa y lipooxigenasa, que produce tromboxanos y leucotrienos que causan vasoconstricción y broncoconstricción. Las citocinas también estimulan la producción de endotelina 1, que es un potente vasoconstrictor. Por último, las citocinas estimulan la producción de la sintasa inducible de óxido nítrico y las cantidades excesivas de óxido nítrico generan especies reactivas de nitrógeno (por ejemplo, peroxinitritos) al aumentar la permeabilidad alveolocapilar que empeora el daño pulmonar.[23]

Se ha descrito apoptosis inducida por meconio en modelo animal a través del sistema pulmonar renina-angiotensina, que provoca apoptosis de células pulmonares mediado por angiotensina II.[24]

DEFINICIÓN

El síndrome de aspiración de meconio (SAM) tiene un cuadro clínico caracterizado por dificultad respiratoria en un recién nacido con antecedente de la presencia de líquido amniótico meconial (y/o el hallazgo de meconio bajo las cuerdas vocales) cuyos síntomas no son atribuidos a otra causa.[25]

Tras el trabajo de Hiersch y colaboradores[26] es conveniente distinguir dos escenarios:

LATM primario: presencia de líquido amniótico teñido de meconio al romper las membranas. Por lo general representa madurez fetal.

LATM secundario: transformación en el color del líquido amniótico de claro a meconial durante el trabajo de parto. Usualmente representa sufrimiento fetal.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

El síndrome de aspiración incluiría dificultad respiratoria progresiva que podría ir acompañada o no de asfixia perinatal (APGAR bajo a los 5 minutos, gasometría de cordón correspondiente y encefalopatía neonatal). Se debe hacer diagnóstico diferencial con síndrome de retención de líquido pulmonar fetal, aspiración de sangre o líquido amniótico, déficit de surfactante, sepsis con edema pulmonar, neumonía, cardiopatía congénita, asfixia perinatal con miocardiopatía e hipertensión arterial pulmonar persistente aislada.

Al examen físico se evidencia la coloración meconial (verdosa) del cordón umbilical, uñas y tejido córneo de la piel, siendo más intensa en la medida en que la exposición al meconio es más prolongada. En 1954 Clifford describió su escala de posmadurez donde la tinción cutánea y de las membranas por meconio era definitoria:[27]

- Etapa I. Piel arrugada, que se descama fácilmente, pero que no está teñida por meconio.
- Etapa II. Meconio con tinción de la piel, las membranas placentarias y el cordón umbilical.
- Etapa III. El feto y la placenta presentan una tinción amarillenta intensa, producto de la exposición prolongada al meconio durante varios días antes del nacimiento.

Existe un aumento de manera progresiva del diámetro torácico anteroposterior por atrapamiento aéreo y, en los casos graves, insuficiencia respiratoria, acidosis metabólica, respiratoria o mixta, con o sin hipoxemia grave e hipercapnia.

Manifestaciones radiológicas

En la radiografía se pueden demostrar hallazgos diferentes, de acuerdo con la gravedad. En los casos leves puede evidenciarse sólo atrapamiento aéreo reflejado en un aumento del volumen pulmonar, elongación de la silueta cardiaca y aplanamiento del diafragma. La radiografía inicial puede no ser diagnóstica porque toma varias horas en suceder la neumonitis secundaria. Los casos graves mostrarán infiltrados reticulares en *parches* (zonas atelectásicas que alternan con áreas hiperinsufladas). Si progresa el daño se evidenciarán complicaciones como fugas de aire y hemorragia pulmonar (Figura 14).

Consecuencias sistémicas del LATM

a) Recién nacido prematuro: el LATM se ha asociado con cultivos positivos en líquido amniótico, corioamnionitis y parto pretérmino.[28] Se ha encontrado al LATM como un factor predictor independiente de muerte u otras complicaciones perinatales (OR, 1.73; IC 95%, 1.06-2.54) y neonatos pequeños para la edad de gestación (OR, 2.35; IC 95%, 1.34-4.12).[29] En los casos de listeriosis se puede presentar en prematuros un líquido amniótico pardo parecido al LATM, sin embargo, no se ha encontrado relación entre LATM en prematuros y la presencia de casos de listeriosis.[30]


A


B

F14 Radiografías de tórax. **A**. Radiografía del año 2000. **B**. Radiografía digital año 2015. Se observan infiltrados reticulares en parches, debido a que se evidencian zonas atelectásicas alternando con áreas hiperinsufladas. Con el avance de los años y la mejoría en los cuidados perinatales se han presentado casos con menor gravedad.

b) Inflamación: en un estudio de 123 autopsias, donde hubo meconio implicado, se encontró inflamación pulmonar leve circunscrita a las áreas donde había meconio presente. La inflamación del cordón umbilical fue focal; sin embargo, en algunos casos ocurrió perforación.[31] Estudios de encefalopatía neonatal han encontrado fagocitosis de meconio en tejido placentario con una relación significativa con encefalopatía grado 2 y 3 de Sarnat y Sarnat (RR, 13.18; IC 95%, 4.89-35.46).[32]

c) Sepsis neonatal: el meconio puede inhibir la función bacteriostática normal de líquido amniótico, lo que resulta en infecciones intrauterinas. A pesar de que existen estudios que relacionan la presencia de meconio con sepsis, tanto temprana como tardía,[33] y que asocian la presencia de LATM como predictor de infección en neonatos que no reciben antibióticos intraparto (OR, 2.23; IC 95%, 1.18-4.21)[34] no se ha podido demostrar la utilidad de los antibióticos para prevenir infecciones neonatales y maternas en LATM.[35] Es necesaria la realización de ensayos clínicos bien diseñados.

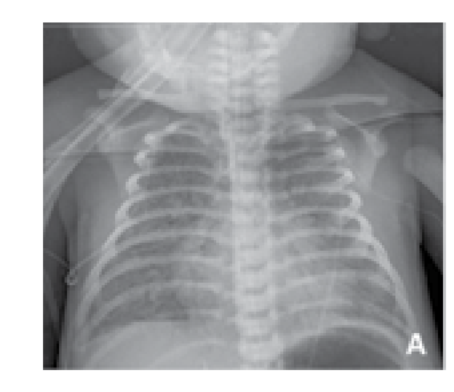
d) Conjuntivitis y otitis media: en su relación con LATM, los estudios son pequeños y los resultados confusos.[36]

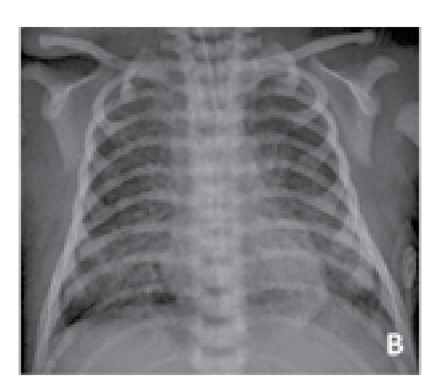
e) Efectos dermatológicos: se han asociado tasas más altas de eritema tóxico y descamación fisiológica en gemelos expuestos a LATM en comparación con los no expuestos. Los autores lo postulan como una reacción no específica a las sales biliares, pigmentos y células epiteliales del meconio.[37]

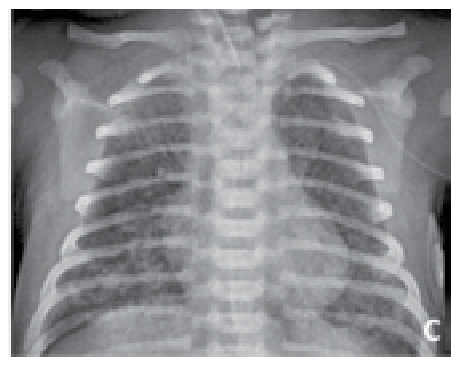
f) Asfixia, daño neurológico y crisis convulsivas: Gaffney y colaboradores en un estudio de factores de riesgo en pacientes con y sin encefalopatía encontraron la presencia de LATM como factor de riesgo (OR, 3.5; IC 95%, 1.5-7.8).[38] Una gran cantidad de marcadores bioquímicos (eritropoyetina, endotelina 1, 8-1so-prostaglandinaF2α, factor de crecimiento endotelial y vascular, etc.) se han utilizado para establecer la relación entre la presencia de LATM y asfixia, daño neurológico y crisis convulsivas. A pesar de que se han realizado muchos estudios no existe evidencia concluyente de su relación.

TRATAMIENTO (FIGURA 15)

a) Prevención de los embarazos postérmino: se debe llevar un adecuado control prenatal para conocer con exactitud la fecha probable de parto y tener un ultrasonido confiable del primer trimestre para transpolar.







F15 **A**. Radiografía característica con infiltrados reticulares en parches, debido a zonas atelectásicas. **B**. Después del manejo con antibióticos, surfactante y ventilación se evidenció sobredistensión (nueve y medio espacios intercostales), alternando el infiltrado en parches con áreas hiperinsufladas. **C**. Resolución de la sobredistensión (ocho espacios intercostales) con el ajuste ventilatorio.



b) Vigilancia estrecha transparto: con cuidado especial con trazos fetales Categoría II (taquicardia o bradicardia con variabilidad normal, alteraciones de la variabilidad sin desaceleraciones, desaceleraciones entre 2 y 10 minutos, ausencia de aceleraciones[39]) y presencia de meconio. Frey y colaboradores[40] reportaron un OR ajustado de 2.49, IC 95%, 1.78-3.48 para ingreso a cuidados intensivos, Apgar bajo a los 5 minutos y acidosis fetal. Hay evidencia de que la inducción del trabajo de parto con misoprostol aumenta el riesgo de SAM, porque el paso transplacentario estimula la peristalsis fetal. La amniotomía también puede aumentar el riesgo de SAM.[41] Es muy importante la clasificación entre LATM primario y secundario, ya que existe evidencia de que el secundario es un factor de riesgo independiente para un parto instrumentado y tiene 2.5 veces más probabilidades de desenlaces perinatales adversos.

c) Amnioinfusión: la terapéutica tiene dos objetivos: 1. Diluir el meconio espeso para prevenir la obstrucción de vías aéreas si se aspira. 2. Liberar cualquier compresión al cordón umbilical, oligohidramnios y estrés fetal. En una revisión sistemática Hofmeyr y colaboradores[42] concluyen que en los centros donde hay recursos para llevar a cabo vigilancia estándar periparto no hay una reducción significativa en el SAM, muerte perinatal y materna o morbilidad grave; sin embargo, en centros con recursos limitados se encontró una disminución en la tasa de cesáreas por sufrimiento fetal, se redujo el SAM, la muerte perinatal, la ventilación mecánica y el ingreso a la UCIN. En los centros con recursos limitados en comparación con los que tienen la capacidad de dar un cuidado estándar periparto se presentan seis veces más muertes neonatales y tres veces más SAM.

d) Reanimación neonatal: el Programa Nacional de Reanimación ha modificado sus recomendaciones a lo largo de los años. En el año 1977 se recomendaba la succión oral y nasofaríngea en el perineo, así como intubar y succionar a todos los recién nacidos. En la última edición de sus recomendaciones (2011) no se recomienda la succión oral y nasofaríngea en el periné, y la intubación y succión se hace en neonatos no vigorosos (definido como frecuencia cardiaca menor a 100, sin esfuerzo respiratorio y sin tono muscular). Dos trabajos sustentan estas acciones: 1) En primer lugar Wiswell y colaboradores (2000) publicaron un ensayo clínico multicéntrico donde se demostró que la intubación y succión de la tráquea de neonatos vigorosos con LATM no confería ventajas frente al manejo expectante;[43] 2) Por otra parte, el ensayo clínico controlado multicéntrico realizado por el Vain y colaboradores[44] donde se demostró que la succión nasofaríngea en el periné antes del nacimiento de los hombros no disminuyó la incidencia ni la gravedad del SAM. El Programa de Reanimación Neonatal en sus últimas recomendaciones propone: a) No realizar succión perineal, y una vez nacido establecer a los vigorosos y no vigorosos; b) En los vigorosos se libera la boca y la nariz, se reposiciona la vía aérea, se seca y estimula y puede permanecer con la madre; c) En los no vigorosos se debe realizar laringoscopia y aspirar la tráquea, en caso de obtenerse meconio se puede intentar un segundo paso. Después se procede a ventilar los pulmones como está establecido en las guías de reanimación. Se debe ser insistente en el hecho de que de no lograr hacerse la laringoscopia o no tener las habilidades necesarias, el paso más importante sigue siendo ventilar los pulmones.[45] En 2014 se presentó el trabajo de Nangia y colaboradores[46] en la India quienes realizaron un ensayo clínico aleatorizando en neonatos con meconio no vigorosos. Se asignaron de manera aleatoria 175 neonatos, 88 en el grupo de "no succión traqueal" y 87 en el grupo de "succión traqueal. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a SAM y mortalidad (OR, 0.745; IC 95%, 0.615 a 1.202). Por su parte, Chettri y colaboradores[47] publicaron un ensayo aleatorizado con 122 neonatos con meconio no vigorosos; 61 en el brazo de aspirar y 61 en el brazo de no aspirar. No encontraron diferencias en la presentación de SAM ni en su gravedad ni en mortalidad. Estos resultados se deben tomar con cautela y es poco probable que se realicen nuevos estudios hasta no encontrar el diseño del protocolo éticamente correcto para resolver esta pregunta sin respuesta.[48]

e) Manejo posreanimación: se ha demostrado que la succión gástrica antes de los 5 minutos se relacionó con mayor incidencia de SAM (OR, 2.81; IC 95%, 1.17-6.74).[49] Así mismo el lavado gástrico no modificó la presencia de SAM ni dificultad para la alimentación.[50]

f) Surfactante: aún no existe un consenso acerca de cómo debe administrarse. El manejo se ha establecido en *bolo* y con *lavado broncoalveolar* con surfactante diluido. El-Shahed y colaboradores[51] en una revisión sistemática basada en cuatro ensayos clínicos sugieren que el surfactante en *bolo* mejoró la oxigenación y disminuyó la insuficiencia respiratoria progresiva que terminó en oxigenación por membrana extracorpórea; sin embargo, no se ha mostrado el efecto sobre mortalidad y morbilidad pulmonar. Choi y colaboradores[52] concluyen en otra revisión sistemática que incluyó cuatro ensayos clínicos que aparentemente el lavado broncoalveolar mejoró el desenlace clínico, no obstante, hace falta establecer mejores estudios que estandaricen las técnicas del lavado y la comparación de *lavado* contra *bolo*. Se encuentra bajo investigación el enriquecimiento del surfactante con proteínas específicas, fosfolípidos y polímeros para prolongar su actividad tensoactiva y disminuir su inactivación.

g) Corticoesteroides: se han hecho ensayos clínicos con hidrocortisona, metilprednisolona, dexametasona y budesonida; muchos de estos han demostrado una disminución en la necesidad de oxígeno, la duración de la estancia hospitalaria y mejoría radiológica. A pesar de esto, al existir diferentes esteroides con potencias, receptores y efectos adversos distintos se debe individualizar cada caso y no existe hasta el momento suficiente evidencia para recomendarlos como tratamiento de rutina en el SAM.[53] También se encuentra en estudio, en modelo animal, el papel que tendrían otros fármacos antiinflamatorios como los inhibidores de fosfodiesterasa selectivos (por ejemplo, milrinona) y no selectivas (por ejemplo, aminofilina). Estos han comprobado en modelo animal sus propiedades antiinflamatorias, pero también reportan que se debe vigilar cuidadosamente los efectos hemodinámicos.[54]

h) Presión positiva continua de la vía aérea (CPAP, *continuous positive airway pressure*) y ventilación mecánica: no existen ensayos clínicos aleatorizados para apoyar una estrategia ventilatoria específica.[55] Se debe tratar de romper el círculo vicioso de atrapamiento aéreo, alteración en la ventilación/perfusión, hipoxemia, cortocircuito de derecha a izquierda, acidosis y aumento de las RVP. En la clasificación teórica de los problemas respiratorios el SAM se consideraría una enfermedad obstructiva; sin embargo, en realidad se considera tanto obstructiva como atelectásica. Se puede iniciar el manejo con CPAP, no obstante, se debe cuidar no utilizar valores altos y tener un objetivo claro en cuanto a fracción inspirada de oxígeno para rápidamente en caso necesario tomar la decisión de iniciar ventilación mecánica. Para los problemas obstructivos y el fenómeno de válvula se tendrá en la dinámica pulmonar aumento del volumen pulmonar, la resistencia de la vía aérea y, por lo tanto, la constante de tiempo, por lo que se debe evitar la sobredistensión pulmonar (vigilar la curva de distensibilidad), mantener tiempos espiratorios adecuados y evitar retención de dióxido de carbono (CO_2). Si se aplanan los diafragmas en la placa de tórax y hay datos de sobredistensión, se ha sugerido aumentar el tiempo espiratorio entre 0.7 a 0.9 segundos, lo que permite por lo menos un tiempo inspiratorio de 0.25, disminuir la presión positiva al final de la espiración (PEEP, *positive end-expiratory pressure*) a 3 o 4 cm H_2O



bajando la frecuencia respiratoria a 30 o menos. Para el daño parenquimatoso en el cual va a estar afectada la distensibilidad y va a existir un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión se debe ajustar el CPAP o la PEEP y se deben evitar presiones de inflación altas. En el caso de déficit de surfactante, en el cual va a estar disminuida la distensibilidad con hipoxemia y alteraciones en la ventilación/perfusión, se deben llevar a cabo, además de la reposición de surfactante, maniobras de reclutamiento con mucho cuidado de evitar la sobredistensión y tener fugas aéreas.[56] Sharma y colaboradores en un estudio de casos (SAM, *n* = 28) y controles (ventilados por otras condiciones que excluyen hipoplasias pulmonares y malformaciones congénitas mayores *n* = 40) calcularon que en comparación con controles ventilados los pacientes con SAM requieren 25% más volumen corriente (6.11 ± 1.05 *vs.* 4.86 ± 0.77) y 42% más ventilación minuto (371 ± 110 *vs.* 262 ± 53) para mantener valores normales de CO_2 (definidos en este estudio como 35 a 60 mm Hg).[57]

i) Ventilación de alta frecuencia: se debe tener listo el equipo y tener objetivos claros para considerar su uso (presión parcial arterial de O_2 < 50 mm Hg y/o presión parcial de CO_2 > 55 mm Hg con frecuencia respiratoria > 60 por min y FiO_2 > 0.6 que precisen presiones pico > 28 cm H_2O. La meta es lograr un volumen pulmonar ideal (aunque se debe modificar a volumen pulmonar bajo en caso de fuga aérea). Se debe reclutar volumen pulmonar pero sin exacerbar las áreas de sobredistensión pulmonar regional. Es importante recordar que a mayor impedancia de la vía aérea menor es el volumen de amplitud de la oscilación a nivel alveolar. Sin embargo, siempre se debe dar al paciente la mayor frecuencia respiratoria que tolere, ya que a mayor frecuencia, mayor filtración de la amplitud de la oscilación, menor volumen corriente a nivel alveolar, por lo tanto menor barovolutrauma. Se usa un volumen corriente o amplitud de la señal de presión: 5 a 7 mL/kg de peso y se va ajustando gradualmente con base en el movimiento del tórax y a la gasometría arterial (Ver capítulo de VAF en este PAC).[58]

j) Hipertensión arterial pulmonar: se invita al lector a revisar el capítulo correspondiente en este PAC; sin embargo, es importante puntualizar que el pilar de manejo es el óxido nítrico inhalado, recordando que existe 30% de no pacientes que no responden al tratamiento, por lo que se usan inhibidores de fosfodiesterasa 3 y 5.[59] Recientemente se ha descrito vasopresina en dosis bajas como terapia de rescate.[60]

k) Antibióticos: como se mencionó con anterioridad no existen ensayos clínicos bien diseñados para establecer la necesidad del uso de antibióticos, ya que no se ha demostrado relación entre LATM y sepsis ni la correlación entre el uso o no de antibióticos en pacientes con SAM para reducir la morbimortalidad.[61,62] Ante la sospecha de infección por los factores de riesgo perinatales se recomienda la cobertura con una aminopenicilina y un aminoglucósido con toma de cultivos, teniendo en cuenta retirarlos si no se corrobora el papel de la infección.

Complicaciones

1. Fuga aérea (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial)
2. Hipertensión arterial pulmonar persistente
3. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
4. Hemorragia pulmonar
5. Displasia broncopulmonar

Pronóstico

En los casos de SAM grave puede presentarse evolución poco satisfactoria ya que debido a la hipoxia, la hipercarbia, la hipotensión arterial y las alteraciones del flujo cerebral, estos niños tienen mayor riesgo de alteraciones del neurodesarrollo, parálisis cerebral y convulsiones, y tienen un riesgo cinco veces mayor

de presentar síndrome motor hipotónico con respecto a los niños normales. En supervivientes de casos graves se ha descrito prevalencia más alta de síntomas asmáticos e hiperreactividad bronquial.[63]

CONCLUSIONES

El LATM ocurre de manera global casi en 13% de todos los nacimientos, pero sólo 5 a 10% desarrollarán SAM. De especial importancia clínica es el LATM secundario que corresponde a transformación en el color del líquido amniótico de claro a meconial durante el trabajo de parto. En general representa sufrimiento fetal. Las guías actuales de reanimación recomiendan la succión de la tráquea en los neonatos no vigorosos; sin embargo, recalcan que en caso de no lograrse el procedimiento lo más importante es ventilar los pulmones. La fisiopatología se resume en: obstrucción de las vías aéreas por meconio (efecto de válvula), inflamación de las vías aéreas (parénquima pulmonar), disfunción del factor tensoactivo pulmonar y neumonitis química. El manejo consiste en tratar/evitar la hipertensión arterial pulmonar y evitar la sobreventilación de los pulmones al impedir la sobredistensión y la fuga aérea.

Síndrome de fuga aérea en el periodo neonatal

Dr. José Luis Masud Yunes-Zárraga
Dra. Dalia Olivares-Bautista

INTRODUCCIÓN

Aunque las fugas aéreas extrapulmonares son una complicación relativamente común de la ventilación asistida en la etapa neonatal, hay una tendencia que parece reducir su frecuencia, en la medida que el manejo ventilatorio mejora y los equipos de apoyo mecánico a la ventilación se modernizan y ofrecen nuevas opciones. No obstante, cuando aparece la fuga aérea puede ser grave, acompañarse de intensos trastornos gasométricos, hemodinámicos y elevada mortalidad, especialmente si no se toman las medidas oportunas y correctas.

El fenómeno de fuga aérea que bien puede ser considerado un síndrome, fue denominado inicialmente barotrauma, ya que la lesión original se atribuía al exceso de presión de distensión aplicada al interior de las vías aéreas, condicionando rotura alveolar de diversa magnitud y colapso pulmonar asociado.[1]

Al entender mejor la fisiopatología del problema, se ha optado por llamarle volutrauma, debido a que el principal componente que produce la lesión alveolar parece ser la sobredistensión que causa el elevado volumen corriente, en el caso de recibir apoyo ventilatorio.[2]

Sin embargo, también se han observado fugas aéreas extrapulmonares sin el antecedente de manejo ventilatorio, es decir, neumotórax u otras formas de escapes aéreos espontáneos,[1,3-5] por lo que la fuga aérea extrapulmonar corresponde en realidad a un verdadero síndrome.

Las causas más comúnmente relacionadas con sobredistensión de la vía aérea son:[3]

a) Procesos semiobstructivos que permiten la entrada del aire a las vías aéreas terminales, pero que impiden su libre salida, como por ejemplo, la presencia de meconio, secreciones mucosas o exudados inflamatorios.
b) Sobreexpansión de un segmento pulmonar para compensar la pérdida de aireación en otro segmento o pulmón, o sobredistensión por exceso de presión en un pulmón o segmento pulmonar, como el caso de una cánula endotraqueal mal colocada (pasada) o hernia diafragmática.
c) Sobredesarrollo de una porción del pulmón, como el caso del enfisema unilobar idiopático.
d) Presión o volumen excesivos, administrados mediante una bolsa de presión positiva o un ventilador mecánico.

PREVALENCIA

Es posible observar pequeños neumotórax espontáneos asintomáticos en 1 a 2%, de todos los recién nacidos sanos.[3] aunque la incidencia se puede elevar hasta 5 a 7% en aquellos con peso menor de 1500 g al nacer.[7] Ocurrencias mayores sugieren enérgicas maniobras de reanimación en la sala de partos.[4] Por alguna razón no del todo aclarada, los nacidos mediante cesárea tienen una discreta tendencia a presentar con más frecuencia neumotórax.[4] Su aparición se eleva bruscamente hasta 8 a 30% de los niños que reciben ventilación mecánica con presión positiva intermitente (PPI)[1,6,8] y puede alcanzar casi 50% cuando se emplean además valores altos de presión positiva al final de la espiración (PPFE).[9]

FACTORES DE RIESGO

La necesidad de apoyo ventilatorio continúa siendo con mucho el factor de riesgo más importante para el desarrollo de fugas aéreas extrapulmonares.[7,10,11] Aunque algunos autores han cuestionado la participación de las variables de ventilación en la génesis de barotrauma,[12] hay evidencia para considerar que el uso de ventilación mandatoria intermitente (VMI) con PPI > 20 cm H_2O y tiempos inspiratorios (Ti) mayores de 0.5 segundos están relacionados con daño pulmonar y fuga aérea.[13] Sin embargo, no todos los estudios han encontrado asociación entre PPI alta y neumotórax.[9] La hiperventilación con valores de CO_2 < 30 mm Hg tampoco ha logrado relacionarse consistentemente con este problema. Se ha reportado que algunos procedimientos relacionados al manejo de los pacientes, realizados en las tres horas previas al desarrollo del neumotórax eventualmente pueden estar asociados con su aparición.[9]

La prematuridad y el bajo peso asociados, parecen ser un factor de riesgo *per se,* aunque debido a que ambos presentan con mayor frecuencia problemas respiratorios que obligan el uso de ventilación mecánica, bien podrían ser una variable de confusión, ya que se ha demostrado que el pulmón más maduro, se rompe bajo presiones transpulmonares más bajas que el pulmón menos maduro.[4,14]

Otros factores reconocidos como de riesgo son el sexo masculino, tipo de patología de fondo, especialmente el síndrome de aspiración de meconio (SAM), el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y la baja calificación de Apgar a los cinco minutos.[1,7,12]

FISIOPATOGENIA

De manera general se acepta que el barotrauma o volutrauma ocurre como resultado de la elevada presión intraalveolar que sigue a la inhalación, insuflación o la retención de volúmenes de aire anormalmente altos, de modo que el gradiente de presión resultante, se transmite al tejido adyacente, rompiendo la base del alveolo o del ovillo vascular. El aire que se fuga a través de la ruptura de la trama de capilares y se desplaza por las vainas perivasculares, migra hacia el hilio pulmonar produciendo el neumotórax o neumomediastino.[15] Parece que este mecanismo es diferente en el pulmón inmaduro, donde las rupturas ocurren a nivel de las pequeñas vías aéreas terminales más que en los sáculos distales aún no expandidos y no distensibles, de modo que la lesión de la base membranosa alveolar permite el paso del aire fugado al espacio peribronquial y a los linfáticos en el septo interlobar, evolucionando así a la forma clínica conocida como enfisema pulmonar intersticial, más frecuentemente observada en prematuros sometidos a ventilación asistida.[15,16]

En el pulmón maduro en cambio, la distensión alveolar causada por la intensa presión negativa intrapleural durante las primeras respiraciones espontáneas puede por sí misma romper las unidades alveolares permitiendo el escape de aire al interior del espacio pleural, pericárdico o mediastinal, situación que se agrava cuando hay sobredistensión de algunos alveolos, mientras otros permanecen atelectásicos como es el caso de la aspiración de moco o meconio.[15]

Existen desde luego fugas aéreas causadas por lesiones que nada tienen que ver con la sobrepresión de las vías aéreas, como las ocasionadas por técnicas deficientes o exageradas de masaje cardiaco externo, por punción intracardiaca, toracocentesis, o por fallas en los intentos de punciones vasculares subclavias o yugulares.[11]

CLASIFICACIÓN

Existen entidades clínicas bien distinguibles dentro del espectro de fugas aéreas. El neumotórax, que con mucho es la forma más frecuente, el neumomediastino, el enfisema pulmonar intersticial (EPI) y el neumopericardio, con menor frecuencia el enfisema subcutáneo y el neumoperitoneo que comúnmente se asocian con alguna de las formas descritas.[1,2,17,18] Aunque existe al menos un reporte de neumopericardio espontáneo no asociado a ninguna otra fuga aérea.[5]


contenido

CUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los síntomas clínicos de dificultad respiratoria son comunes a casi todas las formas de fuga aérea extrapulmonar, pero se pueden identificar algunas diferencias que permiten orientar la sospecha diagnóstica según el tipo de fuga aérea de que se trate.[3,15] Incluso hay quien opina que la aparición de los signos y síntomas clínicos podría corresponder a un retardo en el diagnóstico oportuno, y que la vigilancia estrecha y continua del comportamiento gasométrico mediante monitorización transcutánea es clave par a la sospecha temprana.[19]

A continuación se describe la forma de reconocer los diferentes tipos de fuga aérea según su cuadro clínico habitual, la forma de confirmar el diagnóstico y el manejo propuesto para cada presentación.

a) El *neumotórax*. Se refiere a la presencia de aire en el espacio (normalmente virtual) entre ambas pleuras visceral y parietal. Si bien puede presentarse en cualquier momento y edad, ocurre más tempranamente en niños postérmino quienes parecen más vulnerables a esta forma clínica,[1,15] especialmente si se asocia con SAM, donde puede ocurrir hasta en 40% de quienes ameritan VMI.[20] Con mayor frecuencia el neumotórax afecta el hemitórax derecho, pero eventualmente puede observarse en forma bilateral.[1,2] En niños prematuros con muy bajo peso al nacer se reportan prevalencias entre 6 a 10%.[13,21,22] Aunque hay informes de prevalencias mayores.[8,9] La aspiración del tubo endotraqueal, la modificación de la presión media de la vía aérea, la reintubación o extubación reciente, la ventilación con mascarilla, las maniobras de masaje cardiaco y los cambios de modalidad sincronizada ventilatoria a mandatoria son procedimientos que a menudo preceden al evento de neumotórax y se asocian a su aparición.[23]

En un inicio, las formas leves pueden pasar desapercibidas por ausencia de síntomas. A medida que la condición progresa, la condición clínica previamente estable se deteriora, caracterizándose por un cambio brusco hacia irritabilidad importante, taquipnea intensa, estertores o gruñidos, retracciones y cianosis. En la exploración detenida,[3] puede apreciarse asimetría torácica y timpanismo en la percusión del hemitórax afectado, ocasionalmente podría detectarse disminución de ruidos respiratorios, aunque este dato puede faltar a menudo. El choque de la punta del corazón está desviado si se observa cuidadosamente. En los niños que se encuentran recibiendo ventilación asistida se puede identificar un deterioro súbito, de menor o mayor gravedad en los valores de los gases arteriales, presentando o acentuándose la hipoxia y la hipercapnia. La forma más grave, conocida cómo neumotórax a tensión, se acompaña de hipotensión arterial sistémica, bradicardia, pulso débil, sudoración profusa que puede desencadenar un paro cardiorrespiratorio si no se resuelve rápida y correctamente.[6]

Para comprobar la sospecha diagnóstica, puede ser útil la transiluminación con fibra óptica del tórax,[9] aunque la radiografía es el estudio de certeza.[19,24] Los hallazgos radiológicos consisten en acúmulo de aire en el espacio pleural de proporciones variables, identificación de la línea de la pleura visceral, colapso pulmonar y desviación mediastinal de diversa magnitud.[6,24] Los pequeños neumotórax se aprecian mejor colocando al paciente en decúbito lateral, dejando el lado afectado hacia arriba, para ver la burbuja aérea.[3] Aunque con frecuencia es posible esperar el estudio radiológico, cuando las condiciones son críticas y ponen en serio peligro la vida del paciente, es válido guiarse por los datos clínicos y efectuar una punción diagnóstica-evacuadora aspirando el área y colocando un pequeño sello de agua en tanto se coloca una sonda pleural formal.[20] En la Figura 16 se presenta un caso de neumotórax de-



F16 Neumotórax derecho con aplicación de sello de agua.

giere el uso de oxígeno suplementario en caso de dificultad respiratoria leve. Se supone que con estas medidas, se reabsorberá el aire extrapulmonar a razón de 1.25% del volumen cada 24 horas.[26] Incluso en algunos pacientes que reciben apoyo con ventilación mecánica cuando las variables empleadas no son muy altas, se puede prescindir de la punción evacuadora o del sellos de agua.[7] Puede resolverse mediante aspiración única puncionando con aguja o ameritar la instalación de una sonda intrapleural para drenaje continuo con sello de agua y presión negativa a 10 cm H_2O, particularmente si se está empleando ventilación asistida con PPFE;[1,15,26] el empleo de mayores presiones de succión parece resultar desfavorable.[17]

La sonda intrapleural puede colocarse entre el segundo y tercer espacio intercostal de la línea medio-clavicular, o entre el cuarto a sexto espacio intercostal de la línea medio-axilar.[28] Rara vez puede requerirse la colocación de una segunda o tercera sonda para la resolución completa de un neumotórax de evolución errática, por otra parte, no es tan infrecuente la presentación bilateral.[2] Idealmente debe contarse con un estudio radiológico para valorar la instalación de un sello formal con técnica estándar, pero si la condición del paciente se torna bruscamente crítica, la punción a "ciegas" ante una muy buena sospecha diagnóstica le podrá salvar la vida en tanto se toma la radiografía de control.[7] El control radiológico es necesario para evaluar la expansión pulmonar y la correcta colocación de la sonda. Cuando se aprecia una persistente salida de aire a través del sello o vapor de agua dentro del tubo de drenaje deberá considerarse la posibilidad de perforación pulmonar o fístula broncopleural. Ante condiciones como ésta puede optarse por la ventilación de un solo pulmón,[29] y ocasionalmente por la toracotomía con sutura de la fístula. El sello de agua puede retirarse 24 horas después de desaparecer la fuga aérea por la sonda, verificando la estabilidad mediante estudio radiológico de control. Recientemente se ha recomendado el empleo de pequeños catéteres "cola de cerdo" (8-10 Fr)[30,31] o de catéteres venosos[32] más gruesos para el manejo del neumotórax en neonatos, aunque los riesgo de complicación son mayores en prematuros.[30-32]

b) El enfisema pulmonar intersticial (EPI) corresponde a un escape aéreo en el intersticio pulmonar, linfáticos o circulación venosa, secundario a ruptura de la unión del pequeño bronquiolo o del conducto alveolar.[3,16] Usualmente ocurre en los pacientes más pequeños y con mayor grado de inmadurez pulmonar que reciben apoyo mecánico a la ventilación. Sus principales manifestaciones clínicas son mayor demanda de oxígeno suplementario e incremento en la retención de bióxido de carbono (CO_2).[15]



El diagnóstico es principalmente radiológico aunque a veces es identificado hasta el estudio patológico.[32,33] La radiografía anteroposterior del tórax muestra imágenes aéreas quísticas lineares, ovales o esféricas con dos características fundamentales: un componente radiolúcido lineal y otro quístico de tamaño variable. Debe tenerse cuidado de no confundir el broncograma aéreo con el aire intersticial. El corazón puede apreciarse de menor tamaño y el pulmón aparecer como de mayor volumen que de costumbre. El EIP puede estar localizado o mostrar una distribución amplia y difusa en todo el campo pulmonar. En la Figura 17 se muestra un caso de enfisema intersticial unilateral. En los pacientes muy pequeños, el EPI puede preceder o asociarse con neumotórax hasta en 50% de los casos.[6,29] A menudo se relaciona con aumento en la incidencia de hemorragia intra/periventricular por incremento en la presión pleural y retorno venoso alterado.[9] Las potenciales complicaciones del EPI incluyen la formación de émbolos aéreos en la circulación venosa, epitelizacion de los sáculos aéreos intersticiales y la pérdida de distensibilidad pulmonar que con mucha frecuencia evoluciona hacia displasia broncopulmonar.[34,35]



F17 Enfisema pulmonar intersticial unilateral.

El EPI puede ser manejado en forma conservadora con ventilación gentil si las condiciones clínicas no son críticas. Se recomienda recostar al paciente en decúbito lateral con el lado afectado hacia abajo. Ocasionalmente la intubación selectiva del bronquio principal del hemitórax no afectado durante 48 horas puede resultar beneficiosa.[36,37] Con menos frecuencia puede recurrirse al empleo de un catéter de Swan-Ganz ante el fracaso de la terapia convencional.[38] La lobectomía pulmonar sería un último recurso. Como medidas ventilatorias adicionales se encuentran el empleo de ventilación de alta frecuencia en diversas modalidades.[37]

c) El *neumomediastino* corresponde a la presencia de fuga aérea en el espacio mediastinal. En su forma aislada, puede presentarse espontáneamente en neonatos por lo demás sanos, puede ocurrir también espontáneamente en niños pretérmino con SDR, aparecer como consecuencia de las maniobras de reanimación neonatal o durante el manejo con ventilación mecánica.[3,12,23] Cuando ocurre en recién nacidos aparentemente sanos, es generalmente asintomático, aunque puede acompañarse de taquipnea, discreta retracción esternal, ruidos cardiacos apagados o débiles y ocasionalmente cianosis.[39] Siempre debe mantenerse una vigilancia estrecha del paciente ante la posibilidad de que aparezcan otras fugas aéreas asociadas, particularmente neumotórax. En sus formas clínicas graves, pueden apreciarse ingurgitadas las venas del cuello y presentarse hipotensión arterial como parte de un efecto tamponado.[38]

El diagnóstico se establece mediante una radiografía anteroposterior de tórax, que permite ver un halo aéreo rodeando parcial o totalmente la silueta cardiaca, a excepción del borde diafragmático; cuando la cantidad de aire es considerable puede levantar el timo permitiendo verlo como una mariposa sobre el corazón, y cuando es pequeña a veces sólo puede visualizarse en la placa lateral, donde se observa aire en el espacio retroesternal o parte superior del mediastino al colocar al paciente en posición vertical.[6,39]

El neumomediastino por lo general puede manejarse en forma muy conservadora, sin maniobras invasivas ni oxígeno suplementario, a menos que se acompañe de compromiso vascular grave,[27] aunque también se ha propuesto el uso de oxígeno a concentraciones elevadas, incluso al 100%, por periodos breves, las cuales deben disminuirse al mejorar los síntomas cardiovasculares.[3] Ocasionalmente amerita manejo con ventilación de alta frecuencia cuando el paciente se deteriora progresivamente en ventilación convencional.[39] Básicamente su importancia radica en que puede ser el preludio de otras formas de barotrauma para las cuales se deberá estar prevenido con sello de agua y observación clínica estrecha.[15,27] En los casos graves, la descompresión rápida y adecuada es indispensable, de lo contrario la evolución puede ser fatal.[39]

d) El *neumopericardio* constituye una de las emergencias más críticas del periodo neonatal, generalmente ocurre en asociación con una o más de las formas clínicas de escapes aéreos. Su presentación es muy rara en ausencia de ventilación mecánica, pero llega a ocurrir.[5]

El signo clínico de inicio más común es aparición o acentuación brusca de cianosis, acompañada de ruidos cardiacos apagados. En los casos más graves los ruidos cardiacos pueden no auscultarse en absoluto y resultar evidente la reducción del voltaje, mostrando complejos QRS pequeños en el trazo electrocardiográfico o del monitor electrónico. Eventualmente si el volumen de aire es muy grande puede comportarse como tamponade, con estado de choque por bajo gasto cardiaco, hipotensión arterial, pulso débil, bradicardia. [5] La hipoxemia profunda asociada a la acidosis metabólica puede disminuir la perfusión tisular y agravar el bajo gasto cardiaco.[5]

El diagnóstico de certeza es radiológico, apreciándose un amplio halo radiolúcido que rodea el corazón, incluyendo su borde inferior (diafragmático). La proyección lateral muestra una amplia separación aérea del corazón respecto del esternón y en menor grado, del diafragma.[24]

El neumopericardio puede poner en grave riesgo la vida del paciente y ameritar drenaje mediante pericardiocentesis por punción y aspiración única o repetitiva o incluso la colocación de un drenaje mediante tubo intrapericárdico para succión con presión negativa; aunque existen formas clínicas menos graves que pueden ser manejadas sin medidas invasivas.[3,15] La recurrencia puede alcanzar más de 50%. La mortalidad se relaciona estrechamente con el buen o mal manejo del problema y puede oscilar entre 20 a 80%.[3,6]

e) El *enfisema subcutáneo* se presenta siempre asociado con alguna de las otras formas de escape aéreo extrapulmonar y su diagnóstico clínico consiste en la palpación de crepitaciones debajo de la piel de los tejidos adyacentes al tórax, cuello, axilas que puede extenderse a veces hasta el resto del tronco y escroto.[2,17] Generalmente no tiene consecuencias clínicas de importancia mayor, a menos que la tráquea sea comprimida por grandes cantidades de aire.[39]

La confirmación del diagnóstico es radiológica, donde se aprecian burbujas aéreas en las partes blandas.[24]

El manejo habitual es sólo observación, esperando que el descenso de las variables de ventilación permita su eventual desaparición.[20]

f) El *neumoperitoneo* es una forma poco común de fuga aérea. Usualmente sugiere perforación de al-



guna víscera hueca intraabdominal; sin embargo, puede aparecer como complicación de escapes aéreos aberrantes del tórax. Habitualmente tiene poco significado clínico.[6] La principal dificultad de esta condición consiste en excluir la posibilidad de un proceso abdominal quirúrgico, lo que puede efectuarse mediante la comprobación de ausencia de líquido peritoneal, pared abdominal y asas blandas, depresibles sin dolor y ausencia de niveles hidroaéreos en asas intestinales. Obviamente, cuando tiene origen en alguna víscera hueca de cavidad abdominal, será necesaria la exploración y resolución quirúrgica. Cuando su origen es de aire torácico la conducta bien puede ser expectante.[20]

g) El *embolismo aéreo sistémico* es una forma muy rara pero muy grave de escape aéreo. Ocurre generalmente en pacientes con ventilación asistida, bajo la forma de livedo reticularis particularmente en cuello, hombro, región anterior del tórax y angioedema de cara o cuello.[3,6] Estos signos pueden acompañarse de trastornos neurológicos tales como parálisis facial, hemiparesia o crisis convulsivas.[27] Su diagnóstico además del cuadro clínico no resulta fácil.

OTRAS MEDIDAS

Para neumotórax y EIP respecto de la ventilación, se ha sugerido: minimizar la presión inspiratoria pico, acortar el tiempo inspiratorio y reducir la presión de distensión, elevando la frecuencia de ciclado respiratorio. Sin embargo, las más de las veces el EIP por sí mismo, obliga a un manejo ventilatorio vigoroso y a veces es necesario aumentar las presiones para mantener una oxigenación y ventilación adecuadas.[15,16]

Particularmente para el manejo de EIP se ha propuesto la opción de recurrir a la obstrucción bronquial unilateral,[29,40] el uso de corticoesteroides,[41,46] la punción evacuadora,[36] la cirugía temprana y tardía,[3,37] el empleo de diversas estrategias de ventilación[42] y algunos modos de ventilación alternativos, como la ventilación de alta frecuencia en sus diferentes modalidades que hasta ahora no parecen ni prevenir ni resultar precisamente muy favorables para la resolución del EPI.[37,43,44]

Para neumotórax persistentes con más de dos semanas de evolución se ha empleado con éxito un sello de fibrina que consiste en administrar a través de la cánula pleural una mezcla de trombina, cloruro de calcio y fibrinógeno, con lo que se espera reducción o resolución a las 24 horas.[45]

COMPLICACIONES

Las complicaciones más comunes que pueden asociarse con el barotrauma, aunque indirectas, serían los procesos neumónicos concomitantes, atribuibles a una mayor permanencia en el ventilador; las complicaciones cardiovasculares, básicamente trastornos del ritmo cardiaco, hipotensión e isquemia miocárdica.[6] Desde luego los problemas hemodinámicos que comprometen el retorno venoso generando bajo gasto cardiaco.[5,6] Quizá la complicación más catastrófica, además del eventual paro cardiorrespiratorio por compresión o distorsión de los grandes vasos, sería la hemorragia intracraneal,[9] producida por el incremento en la resistencia para un retorno venoso adecuado, lo que potencialmente puede dejar secuelas neurológicas permanentes.[5] Otras posibles complicaciones serían la fístula broncopleural,[11,29] la toxicidad por oxígeno que puede conllevar a una mayor predisposición a displasia broncopulmonar[35] y al fenómeno de hiperreactividad bronquial con infecciones recurrentes en etapas posteriores.[5,16]

Quizá la complicación más catastrófica del barotrauma, además del eventual paro cardiorrespiratorio por compresión o distorsión de los grandes vasos, sería la hemorragia intracraneal, producida por el incremento en la resistencia para un retorno venoso adecuado, lo que potencialmente puede dejar secuelas neurológicas permanentes.

Hipertensión arterial pulmonar persistente neonatal

Dr. Daniel Ibarra Ríos
Dra. Dina Villanueva García

DEFINICIÓN

La hipertensión arterial pulmonar persistente neonatal (HPPN), es un síndrome con alteración de la transición vascular de la circulación fetal a la neonatal. Se define como la dificultad para que se lleve a cabo una relajación vascular pulmonar normal al nacimiento o poco tiempo después del mismo que puede estar relacionada con disfunción ventricular derecha.[1] Esto resulta en una impedancia para el flujo sanguíneo pulmonar que excede la resistencia vascular sistémica lo que provoca un cortocircuito de sangre no oxigenada a la circulación sistémica por el conducto arterioso o el foramen oval,[2] con vasorreactividad alterada, lo que da como resultado cianosis e hipoxemia grave que con frecuencia tiene poca respuesta al tratamiento con oxígeno y vasodilatación farmacológica.[3]

HISTORIA

Gersony y colaboradores reportaron 1969 a 2 recién nacidos de término con cianosis grave los cuales presentaron hipoxemia secundaria a un gran cortocircuito de derecha a izquierda por foramen oval o por conducto arterioso, se acuñó el término *circulación fetal persistente*, con el acrónimo CFP, el cual ganó amplio uso para describir este síndrome.[4] Este término no era exacto, ya que la placenta no es parte de la circulación posnatal del recién nacido (RN) que presenta un cortocircuito de derecha a izquierda por el conducto arterioso o auricular y/o ambos; se han reportado gran cantidad de términos para esta entidad, uno de los más aceptados es hipertensión pulmonar neonatal.[5] Long en 1990, refiere que este término también es inexacto porque esta entidad no es una enfermedad sino una respuesta fisiológica común a una amplia variedad de alteraciones, muchas de las cuales no están siempre acompañadas de hipertensión pulmonar, por lo que propone el término *síndrome de hipertensión pulmonar persistente neonatal*.[6]

En 1999, el iON fue aprobado por la FDA para su uso en recién nacidos a término y pretérmino tardío con hipertensión arterial pulmonar. La combinación de iON y VAFO demostró su efecto aditivo en enfermedades difusas del parénquima pulmonar (déficit de surfactante, aspiración de meconio, etcétera) y atrapamiento aéreo. En los años subsecuentes se han estudiado terapias no convencionales para manejar a 30% de los pacientes que muestran HPPN refractaria a iON y VAFO.

EPIDEMIOLOGÍA

La HPPN moderada o grave se cree que afecta hasta 0.5 a 7 por cada 1000 RN vivos, y complica el curso de 10% de todos los RN ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).[7] Estas anormalidades circulatorias son también responsables de un riesgo de 4 a 33% de muerte y 25% de riesgo de morbilidad a largo plazo en el neurodesarrollo.[8,9] Afecta con mayor frecuencia al RN de término y al RN prematuro (RNP) tardío aunque algunos RNP < 32 semanas de gestación pueden presentar evidencia ecocardiográfica de HPPN. Es fundamental un diagnóstico y tratamiento temprano o en caso necesario un traslado oportuno a un centro hospitalario de tercer nivel de atención. En un tercio de los neonatos con displasia broncopulmonar moderada a grave existirá hipertensión pulmonar crónica.[10] El Cuadro 9 describe los factores de riesgo descritos en la literatura.



Cuadro 9

Factores de riesgo para hipertensión arterial pulmonar neonatal			
Maternos	Fetales	Neonatales	Obstétricos y ambientales
Sobrepeso y obesidad Diabetes Asma Uso de drogas ilícitas Uso de AINE (ibuprofeno, indometacina, ácido acetilsalicílico, naproxeno, diclofenaco, metamizol y ácido niflúmico) Uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina Tabaquismo Raza negra o asiática	Frecuencia cardiaca anormal Restricción del crecimiento intrauterino Síndrome de respuesta inflamatoria fetal Corioamnionitis Hernia diafragmática Hipoplasia pulmonar	Apgar bajo RN pretérmino tardío y postérmino Líquido amniótico teñido de meconio (SAM) Déficit de surfactante neumonía, síndrome de retención de líquido pulmonar fetal (taquipnea transitoria del recién nacido) Asfixia Sepsis Hipoglucemia Policitemia Hipotermia Neumotórax	Ausencia de cuidado prenatal Cesárea Altitud elevada Pinzamiento del cordón antes del inicio de la ventilación

Modificado de: Nair J. Semin Perinatol. 2014;38:78-91.

FISIOPATOLOGÍA

En la vida fetal, el flujo sanguíneo pulmonar es entre 7 a 8% del gasto cardiaco combinado de acuerdo a estudios en corderos;[11] sin embargo, estudios más recientes muestran que esto aumenta en el feto humano de 11 a 25% conforme avanza la edad de gestación siendo máximo a las 30 semanas de edad de gestación (SEG).[12,13] Minutos después del nacimiento, las resistencias vasculares pulmonares (RVP) caen para asegurar la supervivencia del RN. La combinación de una ventilación rítmica del pulmón y el incremento de la tensión alveolar de oxígeno estimularán estos cambios. Estos efectos son mayores cuando los dos eventos ocurren simultáneamente generando un aumento de 8 veces el flujo de sangre al pulmón convirtiéndose este en un órgano para el intercambio gaseoso. Varios mecanismos contribuyen a la caída normal en RVP en el nacimiento, como son el aumento de tensión de oxígeno, la ventilación, y *tensión por estiramiento (shear stress)*. Estos estímulos fisiológicos bajan las RVP directamente y a través de cambios en la producción de productos vasoactivos junto con la liberación aumentada de dilatadores endógenos potentes, como el óxido nítrico (ON) y prostaciclina, así como la disminución de la actividad de vasoconstrictores tales como la endotelina1 (ET-1). Unos minutos después del nacimiento, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta repentinamente e incrementa la *tensión por estiramiento* y vasodilatación lo que produce una reorganización de la pared vascular que incluye el aplanamiento del endotelio y adelgazamiento de las células del músculo liso y de la matriz.[14] Al suprimirse la circulación placentaria y eliminarse las comunicaciones entre las circulaciones venosa y arterial se presentan grandes cambios en la fisiología cardiopulmonar del RN minutos después del nacimiento al comenzar la respiración (transformándose la circulación en paralelo propia del feto en una circulación en serie como la del adulto). Esta ha sido llamada *circulación transicional*. El aumento de la expansión pulmonar y la elevación del contenido de oxígeno alveolar, secundarios al inicio de los movimientos respiratorios, producen una acentuada vasodilatación pulmonar con reducción de las resistencias vasculares y rápido aumento del flujo pulmonar, pese a lo cual se reduce la presión arterial pulmonar de manera notable en los primeros días de vida y más lentamente en los meses siguientes, a expensas de la reducción de la capa muscular de las pequeñas arterias pulmonares, que está muy aumentada en las últimas semanas de vida fetal. La caída de las RVP se acompaña de un importante incremento de las sistémicas al ligarse el cordón umbilical y excluir de la circulación un área alto flujo y baja resistencia como es la placenta. Los cambios en las RVP y sistémicas producen una inversión transitoria del flujo en el conducto arterioso, que se hace momentáneamente de izquierda a derecha, lo que produce su cierre funcional a las 12 a 15 horas de vida mediante una notable contracción de su capa media muscular, estimulada por el aumento del contenido de oxígeno sanguíneo y la disminución de los niveles de prostaglandinas circulantes. El cierre definitivo, mediado por disrupción y hemorragia de la íntima, seguida de trombosis (agregación plaquetaria) y fibrosis de la subíntima, comienza con frecuencia a los 5 a 7 días, está retrasado en los pacientes pretérmino, con conducto menos sensible al aumento de oxígeno y más al efecto dilatador de las prostaglandinas, cuyos valores pueden reducirse con indometacina, un inhibidor no selectivo de la prostaglandin-sintasa.[15] El cierre del foramen oval es pasivo, por el incremento del retorno venoso pulmonar y la reducción del sistémico al disminuir el flujo de la vena cava inferior tras la ligadura del cordón umbilical.[16] Esta circulación transicional está desencadenada por la entrada de aire a los pulmones. Esto incluye un aumento importante en el flujo sanguíneo pulmonar (FSP) lo cual es necesario para reemplazar el retorno umbilical venoso como fuente de precarga para el corazón izquierdo. El pinzar el cordón antes de este aumento el FSP reduce el retorno venoso y la precarga para el corazón izquierdo por lo que reduce el gasto cardiaco (GC). Por lo anteriormente mencionado si el inicio de la ventilación se retrasa tras el pinzamiento del cordón el RN está en riesgo de una lesión isquémica sobrepuesta al daño asfíctico.[17]

El síndrome de HPPN es un ejemplo de la circulación fetal que no se transforma de acuerdo a una secuencial y sincronizada serie de adaptaciones cardiopulmonares a la circulación neonatal. La Ley de Poiseuille explica que el FSP es directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del tubo, e inversamente a la longitud y a la viscosidad del líquido. Aplicado a los vasos expresa que el flujo es menor a la cuarta potencia con la disminución del radio, por lo que cualquier cosa que disminuya el radio de los vasos pulmonares, incrementará el gradiente de presión arterial pulmonar y disminuirá el FSP.[18]

La elevada RVP fetal se produce por la forma y acomodación de las células del músculo liso en la pared vascular.[19] Durante la transición, estas células, se alargan y disminuyen en grosor. Las células endoteliales se aplanan cuando el calibre del lumen se amplía. Después del mes de edad de manera progresiva, ocurre remodelación con el crecimiento, lo que implica un aumento del grosor de la pared, deposición de tejido conectivo y maduración de células del músculo liso.[20] La actividad celular del músculo liso en las paredes vasculares es estrictamente regulada por diferentes vías de cininas que actúan en el endotelio y en la capa de miocitos lo que produce una cascada de acontecimientos que finalmente, inicia la movilización de calcio a la célula del músculo liso y contracción.[21] En la vida fetal la RVP se mantiene elevada como resultado de una presión de O_2, niveles de prostaciclina y ON bajos así como la presencia de vasoconstrictores como la ET-1.[22]

Vía ON-GMP cíclico: El ON actúa como vasodilatador a través de la activación de la guanilato ciclasa soluble del músculo liso (sGC) y la producción del monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), lo que lleva a la relajación del músculo liso a través de la regulación de la movilización del calcio extracelular Moncada 1993.[23] El ON se genera en las células endoteliales a través de la óxido nítrico sintasa (sON) de un precursor llamado L-arginina, este aminoácido se produce por el ciclo de la urea Pearson 2001[24]. La síntesis de ON durante el desarrollo es regulada durante la embriogénesis, con súbita regulación al alta con la transición de la respiración placentaria a la respiración al aire ambiente. Los RN con HPPN presentan bajas concentraciones plasmáticas de metabolitos del ON.



Las fosfodiesterasas (FDEs) del nucleótido cíclico constituyen la única vía conocida de la hidrólisis del cGMP y el control de la intensidad y duración de sus vías de señalamiento. Al menos 13 familias de isoenzimas FDEs han sido reportadas y varias de estas isoenzimas han sido identificadas en la arteria pulmonar humana. La FDE5, se encuentra en especial en altas concentraciones en el pulmón fetal manteniendo activamente elevadas las RVP. En el pulmón fetal, la expresión de FDE5 se ha localizado en el músculo liso vascular y similar a la sintasa de ON y a la sGC, la actividad de la FDE5 es elevada en comparación con el pulmón posnatal.[25,26] El péptido natriurético atrial, el péptido natriurético tipo B y el tipo C dilatan la vasculatura pulmonar fetal incrementando los niveles de cGMP por medio de guanilato ciclasa particulada y puede jugar un papel importante en la transición pulmonar al nacimiento.[27]

Vía del AMP cíclico: Como se mencionó, las isoenzimas predominantes en las arterias pulmonares son la PDE 3 y la 5. La señalización de la cAMP- prostaciclina funciona en paralelo a la vía del cGMP-ON para la vasodilatación pulmonar perinatal. Los efectos específicos incluyen la vasodilatación secundario al aumento en la captación de calcio del retículo endoplásmico,[28] el inotropismo (contracción miocárdica) por el flujo de calcio trans sarcolémico mediado por el cAMP[29] y lusitropismo (relajación de los miocitos) posiblemente por la mejoría en la disociación del complejo actina-miocina.[30] Diferentes vasodilatadores endógenos endoteliales inhiben el cierre del conducto arterioso en la vida fetal. De estas prostaglandinas la E2 (PGE2) pareciera la más importante en mantener abierto el conducto. Además de esta se produce en el endotelio ON. La sON se encuentra en el tejido endotelial del lumen del conducto así como en los vasa vasorum que se encuentran en la adventicia.[31] La vía del ácido araquidónico – prostaciclina también juega un papel importante durante el periodo de transición al nacer. La enzima ciclooxigenasa actúa sobre el ácido araquidónico para producir endoperóxidos de prostaglandinas. Las prostaglandinas activan la adenilato ciclasa, de tal modo que incrementan las concentraciones de cAMP en las células del músculo liso del endotelio vascular. La inhibición de la producción de prostaciclinas debido a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante la gestación avanzada se ha asociado a hipertensión arterial pulmonar persistente en el recién nacido pese a que recientemente esta aseveración ha sido cuestionada.[32]

Vía de las endotelinas: La ET-1 es un poderoso vasoconstrictor con efecto mitogénico (facilita la proliferación y migración) del músculo liso producido por las células endoteliales. A través de la unión con los receptores de ET-A y ET-B en los miocitos, la ET-1 produce vasoconstricción y proliferación. En RN con HPPN la elevación en las concentraciones plasmáticas de ET-1 están muy correlacionadas con la gravedad de la enfermedad.[33]

Vía Rho-cinasa: Descubierta en 1990 la Rho-cinasa es un efector de la proteína Rho de unión a GTP con acciones importantes en la contracción de músculo liso, organización de la actina en el citoesqueleto, adhesión celular y motilidad, citogénesis y expresión genética. En las células del músculo liso, la Rho-cinasa fosforila e inactiva a la fosfatasa de las cadenas ligeras de la miosina lo que promueve vasoconstricción, por lo que los inhibidores de la Rho-cinasa puede ser una terapia futura para la HPPN grave.

En resumen, la fisiopatología de la HPPN puede incluir múltiples vías de lesión, como un balance de agonistas circulantes alterado, una disfunción del endotelio o del músculo liso y cambios fenotípicos.[34,35]

CLASIFICACIÓN

Aunque la HAPPN tiene una presentación clínica común, por su etiología se puede clasificar en tres grupos diferentes.[36]

I. Hipoplasia de la vasculatura pulmonar, como en la hernia diafragmática congénita (HDC) e hipoplasia pulmonar por secuencia oligohidramnios.
II. Remodelación vascular pulmonar congénita que incluye muscularización aumentada de las arteriolas pulmonares, frecuentemente considerada como HPPN.
III. Muscularización y número arteriolar normal. Mala adaptación a la transición circulatoria por producción disminuida de la respuesta a vasodilatadores tales como ON y prostaciclina y/o incremento en la liberación de la respuesta a vasoconstrictores, la inadecuada adaptación resulta en vasoconstricción pulmonar anormal como ocurre en el déficit de factor tensoactivo, síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial y sepsis.

DIAGNÓSTICO

Clínico

La presentación clínica varía según la etiología, pero en general estos niños se presentan con dificultad respiratoria, mala perfusión y requerimientos de oxígeno, acompañados de una marcada labilidad a la estimulación con desaturación.

Como se explicó anteriormente, el fallo en la circulación pulmonar para iniciar la transición normal después del nacimiento conlleva a HPPN, caracterizada por una elevada RVP frente a la resistencia vascular periférica, resultando en vasoconstricción, remodelación estructural de la vascularización pulmonar, obstrucción intravascular o hipoplasia pulmonar. Hay un cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y del conducto arterioso, resultando en hipoxemia y labilidad en las saturaciones de oxígeno. Diez por ciento de los casos de hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido puede ser por causa idiopática o secundaria a patologías específicas del pulmón, las cuales conllevan a una inadecuada relajación del lecho vascular pulmonar. Ciertas condiciones pulmonares como HDC, déficit de surfactante, neumonía, síndrome de aspiración meconial y retención de líquido pulmonar fetal (taquipnea transitoria del recién nacido) se asocian a hipertensión arterial pulmonar. Entre las causas raras de HPPN están la displasia capilar alveolar,[37] síndrome de dificultad respiratoria causado por mutaciones del gen de la proteína B asociada al surfactante[38] e insuficiencia respiratoria debida a déficit de proteína ligadora de ATP fracción A3 (ABCA3).[39]

Los signos suelen aparecer en las primeras 6 a 12 horas de la vida y se hacen rápidamente progresivos. El signo principal es la cianosis central (cortocircuito de derecha a izquierda), que coexiste con dificultad respiratoria, acidosis e hipoxemia grave y sostenida.[40] Los pulsos periféricos y la tensión arterial pueden ser normales o ligeramente disminuidos. En muchas ocasiones se escucha un soplo sistólico de regurgitación en el foco tricuspídeo que revela una insuficiencia y un segundo ruido intenso en ocasiones único.

Una de las características de la HPPN es la hipoxemia lábil. Estos pacientes presentan episodios de desaturación frecuentes y oscilaciones amplias de la saturación de oxígeno y de la presión arterial de oxígeno sin hacer mayores cambios en los parámetros ventilatorios.

Se debe colocar un oxímetro de pulso preductal en la extremidad superior derecha y se deberán mantener las saturaciones en el rango recomendado por el programa de reanimación neonatal de la Academia Americana de Pediatría.[43]

Intercambio gaseoso

Gasometría. Se encuentra hipoxemia grave con gran labilidad en la oxigenación, a causa de la gran inestabilidad vascular pulmonar y acidosis grave. A pesar de una FiO_2 al 100% la PaO_2 se mantiene baja, lo cual es propio de un cortocircuito de derecha a izquierda



VALORACIÓN POR ECOCARDIOGRAMA	CORTOCIRCUITO POR EL CA DE IZQUIERDA A DERECHA	CORTOCIRCUITO POR EL CA DE DERECHA A IZQUIERDA
Cortocircuito por el FO de derecha a izquierda	**Diagnóstico de trabajo:** Circulación pulmonar dependiente de conducto (atresia tricuspídea, atresia pulmonar, estenosis pulmonar crítica) Tratamiento: PGE1	**Diagnóstico de trabajo:** HPPN **Tratamiento (70% respondedores)** Reclutar el pulmón iON **(30% no respondedore)** Sildenafil Milrinona Vasopresina
Cortocircuito por el FO de izquierda a derecha	**Normal** **Diagnóstico de trabajo:** Enfermedad parenquimatosa sin hipertensión pulmonar **Tratamiento:** Surfactante Antibióticos Reclutar el pulmón PEEP	**Diagnóstico de trabajo:** Disfunción ventricular izquierda o hipertensión pulmonar venosa. Gasto sistémico dependiente del ventrículo derecho **Tratamiento** Milrinona PGE1 **iON CONTRAINDICADO**

F18 Caracterización de la función ventricular y dirección del cortocircuito para realizar diagnóstico diferencial y conocer las dianas farmacológicas.
CA: Conducto arterioso, FO: Foramen oval, PGE1: Prostaglandina E 1, HPPN: hipertensión pulmonar persistente neonatal, iON: Óxido Nítrico inhalado, HD: Hernia diafragmática, SAM: Síndrome de aspiración de meconio, AgP: Agenesia pulmonar, AT: atresia tricuspídea, DS: Déficit de surfactante, RLPF: Retención de líquido pulmonar fetal, DVPAT: drenaje venoso pulmonar anómalo total, AD: Aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, VD: ventrículo derecho, VI: Ventrículo izquierdo. Imagen histopatológica con hiperplasia concéntrica de las capas de la arteria cortesía del Dr. Guillermo Ramón García. Departamento de Patología HIMFG. Ecocardiograma cortesía Dr. Julio Erdmenger Orellana. Cardiología HIMFG. Modificado de: Lakshminrusimha S. Semin Perinatol. 2014 Mar;38(2):78-91.

(se debe hacer diagnóstico diferencial con una cardiopatía congénita). En ocasiones llama la atención la facilidad con que se disminuye el $PaCO_2$ en contraposición con las altas concentraciones de oxígeno que necesita. Los gases comparativos preductales y posductales nos permiten demostrar cortocircuito a través del conducto arterioso; si la diferencia es > 20 mm Hg, o un gradiente similar en la saturación de oxígeno (porcentaje de hemoglobina unida a los sitios saturados con oxígeno) con una disminución posductal > 5% de saturación de hemoglobina, indica un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso. Si los cortocircuitos están cerrados no se encuentra esa diferencia y no se descarta el diagnóstico.

Radiológico

Rayos X. Cuando se asocia con asfixia y en la forma idiopática, es normal, llama la atención la desproporción entre las necesidades de oxígeno y las escasas alteraciones radiológicas. Al ser secundaria a una neumonía o HDC se observarán las lesiones específicas respectivas de consolidación pulmonar o la presencia de asas intestinales en el tórax.

Ecocardiográfico

La ecocardiografía bidimensional Doppler con mapeo de color es el estudio confirmatorio. Permite visualizar si el cortocircuito por el conducto arterioso y foramen oval es de izquierda a derecha, derecha a izquierda o bidireccional así como cuantificar la presión arterial pulmonar (PAP) a través de la insuficiencia tricuspídea. Permite valorar la función sistólica y diastólica ventricular y descartar cualquier cardiopatía congénita. Si la PAP excede 25 mm Hg requerirá evaluación. Es muy importante la caracterización de la función ventricular y dirección del cortocircuito para poder diferenciar la etiología y discernir entre fármacos que pueden mejorar o empeorar la situación hemodinámica.[41] La Figura 18 muestra los 4 escenarios posibles y las dianas farmacológicas.

TRATAMIENTO

Manejo en la sala de partos

El reconocer de manera temprana los datos de hipertensión arterial pulmonar y corregir los factores que producen incremento en la RVP son importantes para el manejo del neonato a término o pretérmino tardío con Insuficiencia respiratoria hipóxica. Nunca se debe dar FiO_2 > 50% sin dar presión (presión continua de la vía aérea o CPAP por sus siglas en inglés) o ventilación mecánica ya que se pueden presentar atelectasias por absorción (al perder el nitrógeno que ayuda a mantener la estructura alveolar por la FiO_2 elevada) empeorando la condición ventilatoria del recién nacido comprometido.[42] En casos de HDC o hipoplasia pulmonar con diagnóstico prenatal se beneficiaran con intubación inmediata evitando, dar presión positiva con bolsa mascarilla.[43]

Medidas de soporte

Una vez que se diagnostica hipertensión arterial pulmonar se deben tomar una serie de medidas de soporte que resultarán esenciales para mejorar los resultados. Deberá mantenerse siempre la normotermia y corregir de forma eficaz cualquier alteración metabólica como la hipoglicemia, hipocalcemia, acidosis y la policitemia. La nutrición parenteral con adecuado aporte de aminoácidos, glucosa, calcio y electrolitos deberá ministrarse preferentemente por vía central. Cubrir los ojos y oídos para mantener aislado al bebé de cualquier estímulo ambiental es una práctica común de manipulación mínima (evitando el aumento del tono simpático).

Por su capacidad para proveer analgesia rápida, mantener la estabilidad hemodinámica, bloquear las respuestas endocrinas al estrés y prevenir el aumento en la resistencia vascular pulmonar inducida por el dolor se utiliza fentanilo de 0.5 a 4 mcg/kg/h. Las benzodiacepinas, tales como el midazolam, se utilizan empíricamente en diversas UCIN. No existen datos suficientes para promover el uso de infusiones endovenosas de midazolam como sedante. Es necesaria la realización de más investigaciones para establecer la eficacia y seguridad del midazolam en neonatos asistidos por ventilación mecánica (VM), antes de considerar su uso en la



práctica clínica de rutina.[44] No se debe inducir parálisis excepto en casos muy seleccionados ya que se ha relacionado con incremento de la mortalidad.[45]

Manejo hemodinámico

Deberá mantenerse las presiones arteriales dentro de rangos de la normalidad para la edad de gestación. La hipotensión o una perfusión inadecuada son claros indicios de hipovolemia, el reemplazo volumétrico con solución en bolos es lo recomendado en estos casos. Si pese a esto la hipotensión o los signos de bajo gasto persisten deberá iniciarse infusión de presores. Se ha descrito el uso de la dopamina, dobutamina, epinefrina y norepinefrina. Hay que tomar en cuenta que estos agentes no son selectivos por lo que pueden inducir a vasoconstricción pulmonar y elevación de las resistencias vasculares pulmonares en altas dosis. No está recomendado por lo anterior el uso de dopamina en estos pacientes.[46] Anteriormente se utilizaba la hiperventilación y la alcalinización para mantenerlos en estado de alcalosis, pero en la actualidad estas estrategias están en desuso debido a la repercusión a nivel del sistema nervioso central que conllevan como alteraciones en la perfusión cerebral y sordera neurosensorial.[47,48] Una vez clasificado el caso excluyendo cardiopatías, enfermedad parenquimatosa pulmonar o hipertensión venosa pulmonar se debe dar soporte a la disfunción del ventrículo derecho (Figura 19).

Manejo ventilatorio

Proveer una adecuada oxigenación es uno de los principales puntos del manejo de la hipertensión arterial pulmonar del recién nacido. La hipoxia incrementa las RVP[49] y contribuye a la fisiopatología de la hipertensión, aunque la hiperoxia no reduce las RVP, en su lugar produce lesión por radicales libres de oxígeno y reduce la respuesta al iON. Ciertas partículas reactivas de oxígeno reducen la actividad de la ONs endotelial y de la sGC así como incrementar la actividad de la FDE5 dando como resultado niveles disminuidos de cGMP y

Manejo hemodinámico (VD)

Baja precarga del VD	• Etiología: Hipovolemia, arritmias, aumento en la PMVA, choque vasodilatador, tamponade, síndrome de vena cava superior • Tratamiento: Cargas cautelosas, disminuir PMVA, considerar vasopresores, drenar derrame pericárdico, tratar síndrome de vena cava superior
Contractilidad del VD alterada	• Etiología: Isquemia, inotrópicos negativos (citosinas), alteración de la función del VI,cardiomiopatía • Tratamiento: Dobutamina (2 a 5 mcg/kh/min) o milrinona (si hay normotensión 25 a 75 mcg/kg/min); epinefrina (hipotensión o datos de choque séptico 0.1 a 0.3 mcg/kg/min
Alta precarga del VD	• Etiología: Vasoconstricción hipóxica o hipercárbica, HPPN, aumento de la PMVA,hipoplasia pulmonar • Tratamiento: VAFO, iON (20 a 40 ppm), milrinona, prostaglandina E1 0.05 mcg/kg/min (si el conducto está cerrado o es restricyivo)

F19 Soporte hemodinámico del ventrículo derecho. VD: Ventrículo derecho, PMVA: presión media de la vía aérea, VI: ventrículo izquierdo, VAFO: Ventilación de alta frecuencia, iON: óxido nítrico inhalado, HPPN: hipertensión arterial pulmonar persistente neonatal. Modificado de Jain A. Semin Fetal Neonatal Med. 2015 Apr 2. En prensa.

potenciando así la vasoconstricción pulmonar. Se recomienda mantener saturaciones preductales de oxígeno entre 88 y 94% en pacientes en tratamiento de HPPN con niveles de PaO_2 entre 60 y 100 mm Hg.[50]

La expansión pulmonar adecuada es esencial para una apropiada oxigenación tanto como la ministración efectiva de iON.[51] La ventilación convencional y la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO)[52] se usan para reducir la alteración entre la ventilación y la perfusión. En estudios en los que se comparó la efectividad de la VAFO con la ventilación convencional en neonatos con HPPN e insuficiencia respiratoria, ninguno de los dos modos ventilatorios previno el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés), ni encontró diferencias en muerte, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular ni estancia intrahospitalaria.[53,54] La VAFO combinada con el uso de iON resultó ser un

gran adelanto en el manejo de algunos pacientes con HPPN grave complicados con enfermedad difusa del parénquima pulmonar y atrapamiento aéreo .[55] Además los pacientes con déficit de surfactante y aspiración de meconio se benefician más con la combinación de VAFO y iON.[56,57]

Las estrategias de ventilación *gentil* con presión al final de la espiración óptima, presión inspiratoria pico relativamente baja e hipercapnia permisiva son recomendadas en la actualidad para asegurar así una adecuada expansión pulmonar sin causar barotrauma. Se puede calcular el índice de oxigenación (IO) en pacientes con HPPN con la siguiente fórmula: IO: Presión media de la vía aérea (cm H_2O) x FiO_2 x 100/ PaO_2 (mm Hg). Algunas unidades clasifican con base en el IO[58] en:

a) Leve < 15
b) Moderado 15 < 25
c) Grave 25 < 40
d) Muy grave > 40

Estratificando estos grupos se ha encontrado en metaanálisis[58] que todos se benefician con el manejo de VM (VAFO) y iON por lo que muchas unidades han bajado su umbral para comenzar la terapéutica desde los casos leves. Se invita al lector a revisar el capítulo concerniente a VAFO.

Surfactante

La terapia con factor tensoactivo exógeno mejora la oxigenación y reduce la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) cuando la hipertensión arterial pulmonar es secundaria a enfermedad del parénquima pulmonar como déficit de surfactante, neumonía, sepsis o aspiración de meconio. Un estudio multicéntrico demostró que el surfactante beneficia significativamente a pacientes con enfermedad de grado moderado e IO entre 15 y 25.[59] En un metaanálisis[60] se demuestra la disminución de la necesidad de ECMO (OR 0.64).

Vasodilatadores pulmonares

Ningún enfoque terapéutico solo ha demostrado que sea eficaz en el tratamiento de la HPPN, y debido a la complejidad de las vías de señalización, esto no es sorprendente. Debido a que estas vías que regulan el tono vascular pulmonar están muy relacionadas entre sí, la corrección de sólo de una vía de señalización no corregirá completamente la anormalidad vascular, e incluso pueden alterar el equilibrio de la producción de vasodilatadores y vasoconstrictores. La combinación de estrategias que aumenten el cAMP y el cGMP juntos puede ser más eficaz que el tratamiento farmacológico solo.

Vía ON-cGMP

iON

Los nitrovasodilatadores han sido usados por más de 100 años, en angina de pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, emergencias hipertensivas, hipertensión pulmonar, fibrinólisis, angioplastia coronaria percutánea y complicaciones después de cateterización. En 1867 Brunton, describió el uso de amylnitrito (descubierto en 1859), en un paciente con probable angina de pecho recurrente nocturna.[61] En 1980 Furchgott y Zawadsky reportan que la relajación vascular inducida por acetilcolina era dependiente de la presencia de endotelio y demuestran que este efecto es mediado por un factor humoral lábil, más tarde conocido como factor de relajación derivado del endotelio (FRDE), desde ese entonces fue reconocido como un vasodilatador endógeno, mediador inflamatorio, inhibidor de agregación plaquetaria y neurotransmisor. El ON es muy inestable en modelos biológicos con vida media entre 6-50 segundos. En 1986, Furchgott e Ignarro reconocen simultáneamente la gran similitud en las propiedades biológicas del FRDE y ON.[62] La identificación química y farmacológica del FRDE y del ON se realiza en el siguiente año. La demostración de la formación del ON por una enzima en las células endoteliales vasculares, abrió lo que ahora se



considera una nueva área en la investigación biológica.[63] En 1992 se le llamó al ON la molécula del año. El Instituto Karolinska, concedió el Premio Nobel de Medicina 1998 a Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad por sus descubrimientos sobre las implicaciones del ON como molécula de señalamiento en el sistema cardiovascular.

En la actualidad se considera que el mejor vasodilatador pulmonar selectivo es el óxido nítrico inhalado (iON). Como se mencionó el ON se produce en las células endoteliales a partir del Nщ-hydroxy-L-arginina por la acción de la sON con lo que se convierte en ON y citrulina. Estimula la sGC transformando el GTP en cGMP lo que produce vasodilatación pulmonar selectiva. El iON relaja la musculatura de las arteriolas pulmonares y, de este modo, mejora la relación ventilación/perfusión y disminuye la mezcla intrapulmonar, pues sólo llega a los alveolos ventilados y corrige su perfusión sanguínea. El ON difunde al espacio intravascular en donde rápidamente se une a la hemoglobina (su afinidad es 1500 veces la del monóxido de carbono), formando nitrosylhemoglobina que es metabolizada a metahemoglobina, el ON puede también formar dióxido de nitrógeno (NO_2) y nitrato (NO_3) por oxidación directa de oxihemoglobina a metahemoglobina. La metahemoglobina es reducida a su nativa hemoglobina por la metahemoglobina reductasa del eritrocito. Este mecanismo evita la hipotensión sistémica y limita el efecto vasodilatador del ON a la circulación pulmonar.[64,65] Los vasodilatadores intravenosos (nitroglicerina, nitroprusiato, prostaciclina, sildenafil) dilatan las arteriolas de alveolos no ventilados aumentando la mezcla intrapulmonar y también arteriolas sistémicas, lo que provoca hipotensión arterial.

Estudios experimentales sugieren que el ON endógeno 1) modula el tono basal en el pulmón fetal, 2) puede ser liberado por estímulos farmacológicos; acetilcolina y fisiológicos; aumento de PO_2 y ventilación, 3) contribuye a la disminución normal de las RVP al nacimiento, 4) mantiene RVP bajas y modula la vasorreactividad en el pulmón posnatal normal, y 5) puede incrementar con la maduración. El iON ha demostrado en humanos que además de disminuir la resistencia vascular pulmonar, reduce el flujo de albúmina hacia el alveolo y reduce la presión capilar pulmonar. Esto es beneficioso en el tratamiento del síndrome insuficiencia respiratoria aguda. También inhibe la adhesión y activación de los neutrófilos sobre la célula endotelial, con el consiguiente efecto antiinflamatorio.

El protocolo de iON, que se usa en el Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez es el reportado por Kinsella y colaboradores en 1997, en RN a término o prematuros tardíos con modificación en su descenso a partir de 6 ppm.[66] Se inicia inhalación de ON a 20 partículas por millón (ppm), por 30 minutos. Se trata de mantener constantes los índices de VM convencional y/o VAFO los primeros 30 minutos de tratamiento con iON. Los pacientes que permanezcan con $PaO_2 < 60$ torr después del tratamiento con 20 ppm de iON, se incrementa a 40 ppm por una hora y después de este periodo el iON se disminuirá a 20 ppm por 4 horas. Debido a la vasoconstricción de rebote y a la hipertensión arterial pulmonar resultante si se da un retiro abrupto del iON, se necesita disminuirlo de forma progresiva.[67] En pacientes con buena evolución a las 4 horas, la concentración de iON se disminuirá a 6 ppm, la cual se realizará progresivamente de 1 en 1 ppm hasta su retiro. La concentración resultante del iON se verifica de manera continua en el monitor de ON.

Se decide duración mínima de tratamiento con iON de 24 horas porque aunque es posible que una breve exposición < 24 horas a ON pueda resultar en mejoría sostenida en HPPN, existen pacientes tratados con iON que presentan labilidad vascular pulmonar durante este periodo de tiempo, con alto riesgo de volver a presentar HPPN. Además, este tiempo permitirá cambios en los índices de ventilación tanto convencional y/o VAFO.[68] La duración total del tratamiento, en general es menor de 5 días, aunque hay excepciones (hipoplasia pulmonar). Se debe considerar cuando el tratamiento es mayor de 5 días o poca respuesta al uso de iON, la presencia de displasia alveolo-capilar.

Una vez que la presión arterial pulmonar es la mitad de la sistémica, que la FiO_2 en el ventilador está entre 45 y 55 %, que el paciente está hemodinámicamente estable, y que su oxigenación ya no es lábil, se deberá disminuir lenta y gradualmente hasta dejarlo en 1ppm, el cual se suspenderá al retiro del ventilador y/o índices de ventilación mínimos. Recordar que a mayor dosis usada mayor producción de metahemoglobina, NO_2 y menor la FiO_2 que le llega al paciente.

El iON como tratamiento de rescate del recién nacido prematuro mal ventilado no parece ser efectivo y puede aumentar el riesgo de HIV grave por lo que es un requisito indispensable el adecuado reclutamiento alveolar. El uso sistemático temprano de iON en los RN prematuros levemente enfermos puede reducir la lesión cerebral grave y puede mejorar la supervivencia sin DBP. Se ha demostrado en metanálisis[69] que es razonable el uso de iON en una concentración inicial de 20 ppm en RN de término y prematuros tardíos con insuficiencia respiratoria hipóxica sin HDC con significancia estadística en la mejoría en la oxigenación (en todos los grupos de gravedad[58] la disminución de la necesidad de ECMO [Número necesario a tratar (NNT) 4 Reducción absoluta del riesgo relativo (RARR) 23% (16 a 29%)] y el desenlace combinado de necesidad de ECMO y muerte [NNT 4, RARR 22% (15 a 29%)]. Es necesario realizar estudios adicionales para confirmar estos resultados, para definir los grupos con mayor probabilidad de beneficiarse y para describir las medidas de resultado a largo plazo.[69]

Toxicidad del iON

Se han reportado cuatro alteraciones principales con respecto a toxicidad por ONi:

1) Lesión pulmonar parenquimatosa inducida por oxidantes.
2) Producción de metahemoglobina.
3) Inhibición de agregación plaquetaria. El ON que se produce en el endotelio vascular, difunde hacia la pared de los vasos, y hacia su luz, ingresando al interior de las plaquetas inhibiendo la agregación plaquetaria y disminuyendo la coagulación.
4) Efecto inotrópico negativo.

Las enfermedades pulmonares que incluyen inflamación, aumentan la formación de radical superóxido (O_2-) del oxígeno; ON reacciona con O_2- para formar peroxinitrito, un compuesto potencialmente citotóxico. Recientemente se ha reportado que los metabolitos del oxígeno y derivados de los óxidos de nitrógeno pueden producir lesión celular epitelial, peroxidación lipídica y alteración en las proteínas del surfactante *in vitro*.[70,71]

Dosis mayores a 40 ppm se han relacionado con efectos adversos como la metahemoglobinemia sólo con un mínimo incremento en el índice de respuesta. Se utiliza como medida de seguridad descontinuar su uso si la metahemoglobina es > 2.5% o el NO_2 > 0.5 ppm European Medices Agency 2015.[74]

Existen controversias acerca del tiempo apropiado para el inicio de terapia con iON en la insuficiencia respiratoria hipóxica. Un índice de oxigenación de 25 se asocia a 50% de riesgo de requerimientos de ECMO o de mortalidad.[75] Aunque no se ha demostrado de manera contundente que el inicio temprano de iON con IO de entre 15 y 25 reducen la necesidad de uso de ECMO y muerte, se ha encontrado una tendencia a reducir el riesgo de progresión hacia una insuficiencia respiratoria hipoxémica.[76] Basados en la evidencia actual disponible, se acepta como indicación para tratamiento con iON un IO entre 15 y 25 con evidencia ecocardiográfica de hipertensión arterial pulmonar persistente o un alto índice de oxigenación con o sin evidencia de cortocircuito de derecha a izquierda. Si pese a esto no se evidencia mejoría la siguiente opción sería el ECMO.[77] El uso de óxido nítrico inhalado está contraindicado en neonatos con enfermedad



cardiaca conocida con gasto sistémico dependiente de ventrículo derecho. Además existe un alto riesgo de edema pulmonar en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo preexistente, por lo que es de gran importancia obtener una valoración clínica y ecocardiográfica para así decidir la terapia adecuada en estos pacientes.

Los reportes que se han publicado hasta la fecha sobre la utilización de iON en RN pretérmino con hipoxemia sugieren que dosis bajas de ONi mejora la oxigenación más no la supervivencia por lo que se requieren mayor cantidad de estudios aleatorizados sobre el uso de iON en estos RN pretérmino debido a que ellos pueden presentar mayor cantidad de efectos tóxicos que los RN a término o prematuros tardíos.[78] Así mismo se ha demostrado que la ministración de dosis bajas de manera no invasiva no reduce la incidencia de displasia broncopulmonar.[79]

Sildenafil

Este medicamento está disponible en presentación intravenosa (EUA y Canadá) y oral (única presentación en nuestro país) y está aprobado por la FDA solo para adultos con hipertensión arterial pulmonar. El cGMP es rápidamente metabolizado por fosfodiesterasas, terminando el efecto del ON. El Sildenafil inhibe la PDE5. Se ha demostrado que no sólo aumenta el efecto del iON cuando se combinan, sino que produce vasodilatación pulmonar selectiva cuando se ministra solo,[80,81] aunque puede producir hipotensión sistémica cuando se da a dosis máxima. Se ha reportado la ministración de 1 a 3 mg/kg vía oral cada 6 horas. En metaanálisis se encontró una disminución significativa en la mortalidad en el grupo de sidelnafil [NNT 3, RARR 35% (16 a 52%)].[82] También se ha reportado mejoría en el IO tras la primera dosis. No se ha establecido aún la seguridad y la efectividad por lo que es necesario realizar ensayos controlados aleatorizados adicionales; sin embargo, es un fármaco importante en hospitales con recursos limitados.

Vasopresina

Se ha encontrado que la vasopresina a dosis bajas estimula los receptores V1 provocando liberación de ON endógeno. Se ha utilizado en dos reportes en pacientes con HPPN[83,84] con una dosis de 0.0001 U/kg/min (max 0.0012 U/kg/min con una media de 0.0002 ± 0.0002). Se ha mostrado que clínicamente disminuye el requerimiento de catecolaminas, mantiene la presión arterial, mejora el gasto cardiaco, aumenta el gasto urinario y disminuye resistencias vasculares pulmonares.

Vía cAMP

Milrinona

La señalización de la cAMP- prostaciclina funciona en paralelo a la vía del cGMP-ON para la vasodilatación pulmonar perinatal. Este vasodilatador inotrópico es usado comúnmente en terapia intensiva pediátrica y de adultos. Actúa mediante la inhibición de la PDE3 y relaja las arterias pulmonares en modelo animal con hipertensión arterial pulmonar.[85] Recién nacidos con HPPN refractaria al iON han presentado respuesta al uso de milrinona intravenosa en 3 series de casos.[87,88,86] Una dosis inicial de 50 mcg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 0.33 a 1 mcg/kg/hora se usa de manera habitual. En metaanálisis se reportó que no se encontraron ensayos clínicos para poder establecer su seguridad y eficacia tanto sola como combinada con iON.[89] Como cualquier vasodilatador sistémico, la hipotensión es una alteración clínica esperada y se requiere monitorizar de manera estricta la presión arterial. La milrinona puede ser el vasodilatador de elección en presencia de hipertensión arterial pulmonar con disfunción ventricular derecha.[90]

Prostaglandinas

La PGI2 sistémica se ha utilizado en adultos sin embargo son muchos los efectos adversos para utilizarla en niños. La hipotensión sistémica es de mucha preocupación. Se están investigando formas inhaladas como el iloprost y el treprostinil, existiendo algunos reportes de casos. No hay suficiente evidencia para su uso en neonatos. Se ha propuesto el inicio de PGE1 cuando el conducto arterioso es pequeño o está cerrado y existe evidencia de alteración en el GC. Al mantener un cortocircuito de derecha a izquierda disminuyendo la presión del ventrículo derecho y aumentando el flujo sanguíneo sistémico a expensas de la oxigenación (Jain, 2015).

Vía de las endotelinas

Bosentán

Bosentán es un inhibidor no específico de ET1. Sólo hay reportes de casos exitosos. No hay suficiente evidencia para su uso en neonatos.[91]

Vía Rho-cinasa

El fasudil inhalado, un inhibidor de la cinasa Rho se ha estudiado en niños y adultos en reporte de casos.[92] Aún no existe experiencia neonatal.

Esteroides en HPPN y HDC

El uso de esteroides sistémicos en etapa posnatal ha demostrado que disminuye la duración de la estancia hospitalaria y la dependencia de oxígeno en los casos de aspiración de meconio.[93] En modelo animal fetal de ovino con HPPN, el tratamiento con hidrocortisona neonatal demostró mejorar la oxigenación incrementando los niveles de cGMP.[94] Estos datos sugieren un papel potencial de la hidrocortisona en el manejo de la HPPN. Se debe tener cuidado en el uso de esteroides en presencia de infecciones bacterianas o virales. Evidencia reciente de anomalías genéticas en la vía del cortisol se asocian con HPPN, proporcionando así bases para explorar el rol de los esteroides en el manejo de esta entidad.[95] Se ha demostrado que la insuficiencia suprarrenal (absoluta o relativa) frecuentemente complica a los pacientes con HDC y está asociada a una mayor gravedad de la enfermedad.[96] No se debe olvidar; sin embargo, la preocupación que existe con la relación del uso de esteroides durante las primeras dos semanas y la presencia de daño a nivel de SNC.[97]

Sulfato de magnesio

A dosis altas el sulfato de magnesio actúa como relajante muscular, sedante y vasodilatador. Modula la contracción vascular y activa muchos procesos celulares incluyendo el transporte catiónico y la modulación de la excitabilidad de la membrana; es un antagonista fisiológico del calcio. Contrarresta la vasoconstricción pulmonar en animales de experimentación y RN. Se ha reportado en la literatura que a dosis de impregnación de 200 mg/kg/dosis, mantenimiento de 1 mg/kg/hora, con niveles séricos de magnesio en 5 a 6 mmol/L y adecuada tensión arterial sistémica. En un metaanálisis[98] no se encontraron ensayos clínicos elegibles, por lo que es necesario realizarlos.

PRONÓSTICO

La supervivencia en HPPN, dependerá de la enfermedad de base, gravedad en la hipoxemia o si se presenta encefalopatía. En general los RN con enfermedad parenquimatosa pulmonar es reversible con mejor pronóstico que aquellas que tienen alteración en desarrollo del parénquima pulmonar y en la vasculatura primaria cuyo pronóstico es grave a pesar de las nuevas terapias que actualmente se emplean. Los supervivientes de HPPN, tienen una mayor incidencia en alteraciones en neurodesarrollo, pérdida de audición neurosensorial y de conducta (que incluye hiperactividad y alteraciones de conducta), dificultad respiratoria (que incluye reactividad de vías aéreas y rehospitalización por enfermedades respiratorias).[99] Se requieren de más estudios para entender el efecto de la programación fetal y eventos perinatales en la HPPN y su efecto en la salud vascular pulmonar posterior.[100]

CONCLUSIONES

La HPPN, es un síndrome de alteración de la transición vascular de la circulación fetal a la neona-



tal. Se define como la dificultad para que se lleve a cabo una relajación vascular pulmonar normal al nacimiento o poco tiempo después del mismo que generalmente está relacionada con disfunción ventricular derecha. Es muy importante la valoración clínica y ecocardiográfica para caracterizar la función ventricular y dirección del cortocircuito para poder diferenciar la etiología y discernir entre fármacos que pueden mejorar o empeorar la situación hemodinámica. Las estrategias de manejo se deben enfocar en adecuado reclutamiento pulmonar, vasodilatación pulmonar y apoyar el GC. El estándar de manejo en los RN a término o prematuros tardíos es el iON y la VAFO; sin embargo, existe 30% de no respondedores. Ningún enfoque terapéutico solo ha demostrado que sea eficaz en el tratamiento de la HPPN, y debido a la complejidad de las vías de señalización, esto no es sorprendente. La combinación de estrategias que aumenten el cAMP y el cGMP juntos puede ser más eficaz que el tratamiento farmacológico solo.

CPAP neonatal

Dra. Mónica Villa Guillén
Dra. Dina Villanueva García

INTRODUCCIÓN

Se ha logrado disminución de la mortalidad infantil en todo el mundo en los últimos años, como un intento global para alcanzar el Objetivo del Desarrollo de Milenio 4 (MDG4, por sus siglas en inglés), aprobada en la Cumbre del Milenio de la ONU en 2000, tratando de reducir a dos terceras partes la mortalidad en niños menores de 5 años en 2015. En la última década, sin embargo, la tasa de mortalidad neonatal parece haber aumentado de 37% observado en 2000, a 42% de la mortalidad general infantil estimada registrada en 2010. Un parto prematuro y sus complicaciones relacionadas son importantes causas de la mortalidad neonatal. En 2010, se estimó que 3.1 millones de recién nacidos, principalmente en los países de bajos ingresos, morían durante el primer mes de vida. Las complicaciones de un parto prematuro son ahora la segunda causa de mortalidad en la infancia en todo el mundo y el síndrome de dificultad respiratoria el contribuyente más importante para esta mortalidad. Por lo que es urgentemente necesario terapias baratas y de fácil implementación para tratar efectivamente el SDR en países no industrializados.[1]

Cuarenta por ciento de las muertes infantiles en el mundo ocurren en el periodo neonatal. Los países de ingresos bajos y medianos necesitan métodos eficaces y sencillos para mejorar la atención neonatal en los hospitales. La presión positiva continua de las vías aéreas de *burbuja* puede tener un papel en mejorar la calidad de la asistencia respiratoria en los hospitales de países de bajos y medianos ingresos.[3] En países de mediano y bajos ingresos, la muerte neonatal es de manera importante más frecuente y la falta de recursos humanos y económicos hace difícil el cumplimiento del MDG4. Entre las intervenciones para reducir la tasa de mortalidad neonatal, la presión positiva continua de vías aéreas nasal (nCPAP) ha probado su eficacia.[2]

La presión positiva continua de vías aéreas (CPAP, por sus siglas en inglés) es un modo de asistencia respiratoria bien establecida en los recién nacidos prematuros. Los avances en la tecnología, aumento de la supervivencia de los recién nacidos extremadamente prematuros y una mejor comprensión de diversas enfermedades respiratorias ha conducido a nuevas evidencias en este campo durante la última década. Por lo que es importante actualizarnos sobre los recientes cambios en la práctica de la CPAP y sus implicaciones en países con recursos limitados.[4]

El resurgimiento del interés por el apoyo respiratorio no invasivo en las dos últimas décadas ha generado renovado interés también en la mejor forma de aplicar la presión positiva continua de vías aéreas. El desarrollo del primer CPAP para adultos se remonta a año 1914.[5] Pero no fue sino hasta 1968 que Harrison y colaboradores[6] reconocieron que la presión intrapleural aumentada asociada con quejido espiratorio se derivaba del cierre de la glotis y la contracción de los músculos abdominales, lo cual representaba un efecto fisiológico benéfico para el RN. La prevención del quejido mediante intubación traqueal resultaba en presiones arteriales de oxígeno bajas que se restablecían al retirar el tubo. Años después de esta observación, Gregory y colaboradores,[7] mediante la aplicación de CPAP (hasta 16 cm H_2O) en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) a través de un tubo endotraqueal o cámara de presión, consiguieron evitar el quejido y aumentar la presión



arterial de oxígeno así como disminución del trabajo respiratorio Los años siguientes marcaron un periodo de innovación del apoyo respiratorio no invasivo y la emergencia de diferentes métodos y equipos para su aplicación. Estos métodos incluyeron la aplicación de presión torácica negativa mediante cajas selladas herméticamente;[8,9] aplicación de CPAP usando una mascarilla que cubre boca y nariz Allen,[10] el desarrollo del CPAP nasal Kattwinkel,[11] y el desarrollo del CPAP de *burbuja* en 1976.[12] En los últimos 15 a 20 años, se ha visto un notable progreso en el desarrollo de esta y otras modalidades de apoyo respiratorio no invasivo en el recién nacido.

DEFINICIÓN

La presión positiva continua de vía aéreas, consiste en mantener una presión subatmosférica o presión positiva a lo largo del ciclo respiratorio en un paciente que respira espontáneamente. El CPAP óptimo es la presión positiva que genera un volumen pulmonar de 7 a 8 espacios intercostales en la radiografía de tórax y que permite la máxima entrega de oxígeno a los tejidos.[13-1] Es usualmente utilizada en las unidades neonatales tanto como un modo primario de apoyo respiratorio o después de extubación de ventilación mecánica. Para los recién nacidos extremadamente prematuros < 27 semanas de gestación, la frecuencia de intubación endotraqueal (IET) en la sala de partos sigue siendo elevada, lo que refleja la necesidad de reanimación inicial, intención de dar surfactante profiláctico o una práctica de cuidado con intubación en la sala de partos independientemente de la condición del bebé.[16] Estudios clínicos aleatorizados, COIN y SUPPORT;[17,18] muestran que con CPAP temprano, es posible la estabilización sin intubación en la sala de partos, estos dos estudios se comentaran más tarde. No hay buenos predictores para el fracaso de CPAP temprano, pero el tratamiento con surfactante selectivo a una menor fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) parece ser mejor y no incrementa la IET en comparación con el tratamiento $aFiO_2$ más altas.[19] El esquema general de funcionamiento de CPAP se muestra en la Figura 20.

EFECTOS DEL CPAP

Los RN crean presión positiva al final de la espiración manifestada por quejido espiratorio para tratar y prevenir atelectasias, Gregory y colaboradores utilizaron ese principio para desarrollar la presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) y describió su primer uso exitoso en los recién nacidos.[20] Desde entonces, el uso de CPAP se ha generalizado. El CPAP puede aumentar la capacidad funcional residual con objeto de optimizar la oxigenación, disminuir la resistencia de las vías respiratorias y el trabajo respiratorio, estabilizar la pared torácica y mejorar la sincronía toracoabdominal, mejorar la función diafragmática y disminuir la resistencia de las vías aéreas superiores y apnea obstructiva.[16]

El efecto del CPAP es mínimo sobre la presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$). La $PaCO_2$ se mantiene más o menos constante, excepto cuando la presión es excesiva, lo que provoca aumento de la ventilación inefectiva, aumento de la $PaCO_2$ y disminución de la PaO_2. El CPAP, además, mejora la distensibilidad pulmonar y disminuye la frecuencia y el trabajo respiratorio, estabiliza la ventilación minuto, incrementa la presión media de vías aéreas, mejora la oxigenación, disminuye la resistencia supraglótica y aumenta el reflejo de Hering-Breuer después de la obstrucción de la vía aérea.

Cardiovascular: Los efectos se relacionan directamente con la presión transmitida a la pleura, vasos intratorácicos y corazón: Cuando la presión en la vía aérea es excesiva, el resultado es el aumento de la resistencia vascular pulmonar y de la presión pleural que condicionan incremento de la presión venosa central; la presión arterial sistémica aumenta al aplicar CPAP si el recién nacido esta normovolémico, pero si está hipovolémico disminuye; el gasto cardiaco se mantiene normal.

Cuando la volemia es normal, los efectos sobre la función renal son mínimos. A nivel gastrointestinal, el CPAP produce una disminución leve del flujo sanguíneo intestinal y hepático y a nivel de sistema nervioso central, si el CPAP se utiliza correctamente, no hay cambios en el flujo sanguíneo cerebral.[13] Las ventajas y desventajas del CPAP se resumen en el Cuadro 10.

INDICACIONES

Las indicaciones se dividen de acuerdo a:

- Alteraciones en la exploración física.
  Incremento de trabajo respiratorio: aumento en la frecuencia respiratoria mayor de 30% del normal, retracciones supraesternal e intercostal, quejido y aleteo nasal, palidez o cianosis y agitación.
- Anormalidades gasométricas.
  Imposibilidad de mantener una PaO_2 > 50 torr con FiO < 60%, $PaCO_2$ < 50 torr y pH > 7.25
- Alteraciones en la radiografía de tórax.
  Campos pulmonares poco expandidos y/o con infiltrados
- Patología de base[13,14]

Postextubación

Atelectasia y apnea a menudo se presentan después de la extubación en los recién nacidos prematuros, por lo que el CPAP nasal es usado en un intento de reducir la necesidad de regresar a ventilación mecánica. Un metaanálisis de nueve ensayos mostró que los recién nacidos extubados a CPAP en comparación

F20 Esquema general de los componentes del CPAP.

Cuadro 10

Ventajas y desventajas del nCPAP	
Ventajas	Desventajas
Aumenta la capacidad residual funcional y la PaO_2	Aumenta el riesgo de síndromes de fuga aérea
Aumenta la distensibilidad y mejora el trabajo respiratorio, reduce las apneas y la inflamación	Niveles altos producen sobredistensión pulmonar, retención de CO_2 y aumento del trabajo respiratorio
Previene el colapso pulmonar y conserva el surfactante	El aumento de la presión intratorácica disminuye el retorno venoso y el gasto cardiaco
Disminuye el gradiente alveolo arterial de oxígeno	Distension gástrica
Disminuye los cortocircuitos intrapulmonares	Lesiones nasales
Disminuye las apneas obstructivas y mixtas	
Modificado de ref. 22	



con el que uso campana cefálica de oxígeno tuvieron menos incidencia de insuficiencia respiratoria (apnea, acidosis respiratoria y mayores requerimientos de oxígeno) [17].

Apnea del prematuro

Hay amplio uso de CPAP junto con metilxantinas en el tratamiento de la apnea de la prematuridad. Sin embargo, no hay estudios clínicos aleatorizados recientes que apoyen esta práctica. Por otra parte, éticamente no es posible comparar CPAP con *grupo sin tratamiento* en la apnea del prematuro.

Otras aplicaciones

CPAP puede ser útil en otras condiciones que resultan en el colapso alveolar o el estrechamiento de las vías aéreas. Disminuye los síntomas de la insuficiencia cardiaca debido a la persistencia del conducto arterioso. Del mismo modo, se utiliza a menudo en el tratamiento de la neumonía, taquipnea transitoria del recién nacido, manejo respiratorio postoperatorio, edema pulmonar y hemorragia pulmonar. En el síndrome de aspiración de meconio, el uso de CPAP puede ser favorable para el manejo de los alveolos atelectásicos debido lesión alveolar y deficiencia de factor tensoactivo secundario.[4]

CONTRAINDICACIONES

Se puede asociar con el equipo o con el paciente.

- Bronquiolitis
- Necesidad de intubación y ventilación mecánica
- Anormalidades de la vía aérea: (paladar hendido, atresia de coanas, fístula traqueoesofágica)
- Inestabilidad hemodinámica
- Patrón respiratorio inestable (apneas frecuentes con disminución de la saturación de oxígeno y bradicardia)
- Insuficiencia ventilatoria ($PaCO_2 > 60$, pH < 7.25)
- Hernia diafragmática congénita no corregida.[13]

CPAP. CARACTERÍSTICAS DESEABLES

- Hay tres consideraciones importantes para determinarla terapia óptima con CPAP en cualquier entorno clínico

Seguridad y minimización de los efectos adversos

Evitar daño es un concepto fundamental de cualquier tratamiento clínico. Durante CPAP, las características de los equipos más importantes a considerar son los mecanismos para detectar obstrucción del flujo, trauma potencial o deformación de los orificios nasales y una adecuada humidificación. Se debe prestar atención a la posibilidad de trauma nasal por un tamaño o colocación incorrecta de las puntas nasales o deformación asociada a la mala colocación de las puntas nasales y apoyo prolongado con CPAP

Las fugas de aire pulmonar y el trauma de la mucosa nasal son los eventos adversos más comúnmente reportados durante el tratamiento con CPAP neonatal. Neumotórax y enfisema intersticial pulmonar probablemente resultan de un trauma por *cizallamiento* asociado con la expansión cíclica repetitiva o alveolos atelectásicos o a la obstrucción del tubo de espiración del sistema de CPAP que produce un aumento sostenido de la presión liberada que puede contribuir a su desarrollo.

Proveer una humidificación adecuada para evitar la irritación y lesión de la mucosa nasal, es muy importante usar sistemas que utilicen circuitos que eviten condensación excesiva. Las deformidades nasales incluyen necrosis de la columela nasal, ensanchamiento de las fosas nasales (que se empeora con la prolongación en duración del CPAP nasal). Complicaciones poco frecuentes notificadas durante el uso de CPAP incluyen desprendimiento de una punta nasal de su conector de metal con la reubicación en el estómago, lo que requiere remoción endoscópica, estenosis nasal vestibular y seroma auricular causado por el estiramiento de las tiras con las que se fija el CPAP nasal, esto se puede prevenir mediante el posicionamiento cuidadoso y la colocación de protección alrededor de las correas cuando sea necesario.

Facilidad de cuidado y aplicación de CPAP

Un sistema que es fácil de aplicar y mantener es probable que reduzca el riesgo de efectos adversos. Es importante la fijación de puntas nasales y las máscaras faciales que evite el desprendimiento y transmisión de presión ineficaz. En los RN más grandes una alimentación fácil y el desarrollo de su función visual y la fijación, así como la posibilidad de técnica canguro, también merece consideración en la determinación del dispositivo nasal más apropiado.

Razón para usar CPAP y resultados fisiológicos deseados

La elección del sistema de CPAP debe estar muy relacionada con la fisiopatología subyacente en la que se necesita utilizar. Los RN con pulmones gravemente atelectásicos pueden obtener particular beneficio si se usan estrategias y sistemas de CPAP que proporcionen un reclutamiento de volumen adicional. En contraste, el RN con función muscular respiratoria alterada en particular pueden beneficiarse de un sistema que minimice la impedancia extrínseca. El RN recibe CPAP para evitar intervalos de apnea central puede requerir sólo un estimulador de flujo, o en el caso de apnea obstructiva, simplemente requieren se les provea de presión positiva suficiente para mantener la permeabilidad de la vía aérea superior. En estos últimos 2 casos por apnea, la selección de un sistema de CPAP puede ser ponderada más fuertemente a la selección de equipos que requieran un mantenimiento mínimo y que facilite el desarrollo de conductas apropiadas del RN tales como alimentación y fijación de la mirada.[21]

TÉCNICAS DE GENERACIÓN DE PRESIÓN

Técnicas de generación

Los dispositivos que generan CPAP en términos generales se pueden dividir en dos categorías:

1. Flujo continuo
2. Flujo variable

Los de flujo continuo incluyen: ventiladores convencionales, sistemas de ventilación en jet (*chorro*) y CPAP de *burbujas*. Los ventiladores convencionales proporcionan un flujo constante de gas y la presión es controlada por la válvula de exhalación. Con un sistema jet (*chorro*), un pequeño *chorro* se produce en las fosas nasales o en una pre-cámara frente a las puntas nasales.

El CPAP de *burbuja* ajusta su presión mediante la inmersión de la rama espiratoria del dispositivo del CPAP en una cámara bajo el agua a una profundidad medida en centímetros igual al nivel deseado para CPAP. El gas fluye a través del sistema causando un *burbujeo* en la cámara, lo que provoca variabilidad en el promedio de la presión de CPAP. Con el uso de un dispositivo de flujo variable, el nivel del CPAP es dependiente del flujo de gas.[22]

Sistemas de CPAP. Relevancia

Dispositivo que genera presión:
La presión constante *vs.* variable influye en el potencial de intercambio gaseoso, en el reclutamiento de las vías aérea y en el trabajo respiratorio
Circuito calentado y humidificado.
La liberación de energía de gas adecuado y el contenido de saturación a alto flujo es para evitar lesión de la mucosa y de condensación.
Fuente de mezcla de gases
Evitar hiperoxia/hipoxia
Interfaz del paciente



Cuadro 11

Interfases nasales*	
Interfase	Características
Máscara nasal	Difícil mantener sello adecuado Tendencia a causar obstrucción nasal Las nuevas máscaras no han sido sujetas de comparación con otros dispositivos
Puntas uninasales	Nasofaríngea o nasal corta
Puntas binasales	Simples, efectivas y seguras. Pueden provocar trauma nasal y aumento en el trabajo respiratorio Tipos: Argyle, Hudson e INCA
Cánula nasofaríngea	Unilateral o bilateral Menos toleradas y difíciles de insertar comparadas con puntas nasales
Cánula nasal	Con diámetro externo de 3 mm y flujos >2 L/min, aumentan la presión intraesofágica y reducen la asincronía toracoabdominal. CPAP a través de esta vía, se ha utilizado con éxito en el manejo de apnea del prematuro. El flujo óptimo, tamaño adecuado de la cánula y su efecto en pronósticos importantes, requiere mayor investigación

*Todos los sistemas pueden potencialmente causar excoriaciones y cicatrices nasales si se utilizan inapropiadamente o se monitorizan de forma infrecuente.

Que influya en la facilidad de aplicación, reinhalación, trabajo respiratorio extrínseco y posibilidad de lesión local.
Seguridad de liberación de presión y alarma.
Evitar el exceso de presión por obstrucción del tubo espiratorio.
Alerta a la privación potencial de gas fresco asociado a la obstrucción del tubo inspiratorio.
Se han propuesto diversos sistemas para ministrar CPAP que incluyen con el uso del ventilador, sistema de *burbuja*, sistema Benveniste e Infant flow entre otros, ver interfases nasales y sus características en el Cuadro 11. Dentro de las interfases se encuentran las máscaras faciales, las puntas nasales unilaterales y bilaterales, las cánulas nasofaríngeas y las cánulas nasales, las ventajas y desventajas de las puntas nasales y cánula nasofaríngea se presentan en los Cuadros 12 y 13.

CPAP - MANEJO

Varios aspectos son importantes en la aplicación y vigilancia del CPAP:

Equipo utilizado

a) Existencia de fuente de oxígeno y aire comprimido
b) Conexiones de las mangueras
c) Flujo de gas utilizado
d) Mezcla de aire humidificado constantemente
e) Presión utilizada
f) Fracción inspirada de oxígeno utilizada
g) Posición de la punta nasal
h) Control de infecciones:
- Cambio del circuito cada semana
- Se recomienda que el sistema de CPAP sea desechable y utilizado por un único paciente
- Limpieza de la superficie del equipo de acuerdo a recomendaciones del fabricante
- Control de la temperatura

Recién nacido[13-15]

a) Examen continúo durante la primera hora y luego de acuerdo a su evolución.
b) Aspirado de secreciones orofaríngeas según sea necesario, tratar de evitar la aspiración por fosas nasales ya que además de dañar mucosa nasal se pierde el efecto del CPAP mientras se realiza este procedimiento.
c) Examinar periódicamente las narinas y la protección de los orificios nasales que debe colocarse antes de introducir las puntas nasales.
d) Oximetría de pulso continua y monitorización de signos vitales.
e) Valorar control del equilibrio ácido-base después de cada modificación del CPAP y/o en la FiO_2.
f) Radiografía de tórax, si es necesario una vez al día o según evolución.
g) Cuantificación de gasto urinario.
h) Descompresión periódica de la cámara gástrica a través de sonda.
i) Monitoreo de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial.

Cuadro 12

Ventajas de las puntas nasales y cánula nasofaríngea	
Punta nasal	Cánula nasofaríngea
Fácil aplicación	Menores oscilaciones de FiO_2
Mínimo equipamiento	Menores pérdidas por boca
Buena accesibilidad del paciente	Menos lesiones del tabique nasal
Bajo costo	
Pérdidas por boca funciona como válvula de seguridad	
Evita complicaciones del tubo endotraqueal	
Con boca cerrada se alcanzan hasta 12 cm H_2O	

CPAP-Inicio

a. Se establece una presión fija en 5 cm H_2O para lograr:
- Mantener FIO_2 menor o igual a 60% con PaO_2 mayor a 50 mm Hg
- Mantener saturaciones de O_2 en el rango de 90 a 96% en recién nacidos a término y entre 88 y 93% en prematuros
- Reducir el trabajo respiratorio.
- Mantener de 7 a 8 espacios intercostales en la radiografía de tórax
- Mejorar los volúmenes pulmonares y la apariencia radiográfica de los campos pulmonares.
- Mejorar el confort del paciente

Cuadro 13

Desventajas de las puntas nasales y cánula nasofaríngea	
Punta nasal	Cánula nasofaríngea
Valorar permeabilidad cada 2 horas o por razón necesaria	Valorar permeabilidad cada 2 horas o por razones necesarias
Difícil fijación	Mayor aumento de trabajo respiratorio
Posibilidad de obstrucción	Más posibilidad de obstrucción
Lesión de narinas	Fenómenos vagales
Lesión de tabique nasal	Lesión de tabique nasal
Distensión abdominal	Aumento de la resistencia de la vía aérea
A veces se necesitan flujos altos	
Durante el llanto el recién nacido inhala aire ambiente	

CPAP - Ajustes y retiro del CPAP[13-15]

Si la PaO_2 es mayor a 50 mm Hg se disminuye gradualmente la FiO_2. Los descensos subsiguientes se realizan de acuerdo a la saturación de oxígeno que debe mantenerse entre 90 a 96% en recién nacidos de término y entre 88 y 93% en prematuros.

a) Cuando la FiO_2 está entre 21 a 30%, se puede suspender el CPAP y de ser necesario continuar con puntas nasales a flujo libre o casco cefálico



b) Con cada cambio efectuado esperar de una a dos horas para permitir la adaptación del recién nacido
c) Después de retirado del CPAP, debe valorarse la aspiración de secreciones según sea necesario
d) Tomar radiografía de tórax después de retirar el CPAP.

CPAP - COMPLICACIONES

Asociadas con el equipo:
- Disminución de la saturación de oxígeno.
- Inactivación de alarmas de presión de las vías aéreas.
- Aumento de las resistencias por flujo turbulento a través de las puntas nasales y tubos nasofaríngeos.
- Obstrucción completa de las puntas y tubos nasofaríngeos que resulta en presurización del sistema de CPAP sin activación de las alarmas de baja y alta presión de las vías aéreas.
- Flujo de gas insuficiente para satisfacer la demanda inspiratoria lo que causa aumento del trabajo respiratorio.
- Flujo excesivo que genera sobredistensión pulmonar y aumenta el trabajo respiratorio
- Posición inadecuada de las puntas o cánulas
- Aspiración accidental de pequeñas piezas del circuito o del dispositivo nasal

Asociadas con el paciente
Sobredistensión pulmonar que condiciona:
- Síndromes de fuga aérea
- Alteración de la ventilación/perfusión
- Retención de CO_2
- Incremento en el trabajo respiratorio
- Disminución del flujo pulmonar con aumento de las resistencias vasculares pulmonares y disminución en el gasto cardiaco.
- Insuflación gástrica y distensión abdominal que puede causar broncoaspiración
- Irritación nasal, necrosis por presión y desviación septal
- Irritación de la piel de la cabeza y cuello.
- Lesión de la mucosa nasal por humidificación inadecuada

CPAP – LIMITACIONES[13-15]

La boca abierta puede dar lugar a pérdida de la presión deseada y disminuir la concentración de oxígeno entregado. Si no hay contraindicación para el uso de un chupón para succión no nutritiva puede disminuir está perdida de presión y además tranquilizar al paciente.

La rotación o extensión excesiva del cuello pueden alterar la posición del tubo nasofaríngeo u obstruir las estructuras de las vías aéreas superiores.

CPAP - REVISIONES SISTEMÁTICAS

Hay hasta el momento cuatro estudios controlados aleatorizados que, en resumen, demuestran que RN de peso extremadamente bajo tratados con CPAP temprano, con o sin surfactante, tiene pronósticos similares a aquellos tratados con ventilación mecánica (VM). El CPAP temprano puede obviar la necesidad de ventilación mecánica o uso de surfactante.[23]

Se reportan tres estudios aleatorizados recientes con la colocación de CPAP que inicia la intubación en la sala de partos:

1. CPAP o intubación al nacer (Estudio COIN, Cpap O INtubación) este estudio incluyó 610 RNP nacidos entre las $25^{0/7}$ -$28^{6/7}$semanas de gestación con respiración espontánea aleatorizados a los 5 min de vida extrauterina ya sea sólo con CPAP o intubación y VM. Los niños fueron ventilados con máscara los primeros minutos de vida si era necesario y la presión del CPAP fue ajustada a 8 cm H_2O, que es el rango más alto normal. Los criterios de intubación en el grupo CPAP fueron apnea grave, acidosis o necesidad de oxígeno > 60%. De manera sorprendente, no hubo ningún protocolo para tratamiento con factor tensoactivo, el cual fue ministrado de acuerdo a las guías locales. El resultado cuando se combinó displasia broncopulmonar o muerte fue menor en el grupo CPAP a los 28 días (OR 0.63, IC 95%, 0.46 a 0.88; $P = 0.006$), pero no a las 36 semanas de edad posmenstruación (OR 0.76, IC 95%, 0.54 a 1.09). Una significativa menor proporción de la terapia del grupo CPAP necesito factor tensoactivo (38 *vs.* 77%, $P < 0.001$) y los recién nacidos en el grupo CPAP necesitaron menos días de ventilación mecánica (3 *vs.* 4 días, $P < 0.001$). El grupo CPAP, sin embargo, tuvo un significativo aumento de la incidencia de neumotórax (9.1 vs. 3%, $P = 0.001$), que podría relacionarse con la presión de CPAP de 8 cmH_2O o el menor uso de surfactante profiláctico[17]
2. Surfactante presión positiva y oxígeno (Estudio SUPPORT) incluyó 1316 niños nacidos a las $24^{0/7}$ y $27^{6/7}$semanas de gestación, aleatorizados para CPAP a 5 cmH_20 o Intubación en la sala de partos con ministración de surfactante en la primera hora de vida. Criterios de intubación para el grupo CPAP fueron inestabilidad hemodinámica, acidosis o requerimientos de oxígeno > 50% para llegar a saturaciones de O_2 > 88%. No hubo diferencia significativa en el resultado primario de muerte o DBP, aunque fue mayor el uso de esteroides posnatal en el grupo de surfactante intubación (13.2 *vs.* 7.2%, $P < 0.001$). El grupo CPAP requirió significativamente menos días de ventilación mecánica ($P = 0.03$) y tuvieron una mayor tasa de supervivencia sin ventilación mecánica a los 7 días ($P = 0.01$).[24]
3. CURPAP, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la combinación de surfactante profiláctico y CPAP nasal temprano en RN muy prematuros, se estudiaron 208 que nacieron entre la $25^{0/7}$ y la $28^{6/7}$semanas de gestación. Los niños fueron tratados con CPAP desde el nacimiento y aleatorizados a los 30 minutos de edad a surfactante profiláctico seguido de extubación inmediata regresando a CPAP o CPAP solo. En este último grupo, el factor tensoactivo se administró como rescate temprano si los requerimientos de oxígeno fueron> 40% para mantener saturaciones de 85 a 92%. La necesidad de VM en los primeros 5 días de vida fue similar en ambos grupos (31.4% *vs* 33.0%). Al igual que los resultados secundarios, mortalidad, displasia broncopulmonar, fugas de aire, hemorragia intraventricular grados III y IV, retinopatía del prematuro y hemorragia pulmonar no fueron diferentes.[25]
4. Estudios de la Red neonatal de Vermont. Estudio aleatorizado al nacimiento en prematuros de 26 a 29 semanas de gestación que comparó tres estrategias: surfactante profiláctico con ventilación mecánica, método INSURE (INtubar-SURfactante Extubar) y nCPAP de *burbuja*. Los resultados para muerte o DBP a las 36 semanas de edad posconcepcional fueron semejantes en los tres grupos. Los pacientes con CPAP se intubaron menos y requirieron menos surfactante.[26]

Los estudios no proporcionan evidencia sustancial de superioridad pero muestran claramente que el CPAP temprano es tan eficiente en la sala de partos como la intubación de rutina en recién nacidos extremadamente prematuros. Además, indican que no hay ventaja con el surfactante profiláctico, pero sugieren que el tratamiento con surfactante de rescate temprano es importante.[16]

Martin y colaboradores reportan una importante revisión sistemática de estudios que evalúan CPAP de *burbuja* para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en países con recursos limitados. Los autores concluyen que es una intervención prometedora que reduce la necesidad de ventiladores mecánicos de alto costo pero que existe la necesidad de más investigación sobre el impacto del CPAP de *burbuja* en la mortalidad neonatal y la implementación de métodos. Además reportan que el CPAP de *burbuja* disminuye la necesidad de ventilación mecánica en los recién nacidos con dificultad respiratoria en los hospitales de referencia terciario en los países de bajo y mediano ingreso, ofrece una alternativa segura y eficaz al ventilador con CPAP para dificultad respiratoria en los



países de bajos y medianos ingresos y se puede aplicar de manera efectiva por las enfermeras y otros trabajadores de la salud en los países de ingresos bajos y medios y puede mejorar la supervivencia neonatal y la calidad de la atención neonatal en estos países.[3]

CPAP DESPUÉS DE LA EXTUBACIÓN

Un metaanálisis de los resultados de nueve estudios aleatorizados subrayó que la extubación a CPAP nasal más que oxígeno suplementario en campana se asoció con una disminución en la incidencia de insuficiencia respiratoria definida como: acidosis respiratoria, apnea o mayor suplemento de oxígeno con adicional requerimiento de apoyo ventilatorio (RR0.62, IC del 95%: 0.51 a 0.76). En el análisis de subgrupos, en los estudios en el cual se usó CPAP > 5 cm H_2O, el CPAP significativamente redujo la falla en extubación (RR 0.49 (IC del 95% 0.37 a 0.66).[27]

DESTETE DE CPAP

Una revisión de Cochrane de tres estudios controlados aleatorizados concluyó que los recién nacidos en los que se disminuyo la presión CPAP a un nivel predefinido para su retiro completo, tuvieron un total de tiempo menor en CPAP y duración más corta de oxigenoterapia y estancia hospitalaria en comparación con aquellos en los que se retiro el CPAP por un número de horas predeterminado cada día.[28]

CPAP EN REANIMACIÓN NEONATAL

Las Guías de la Asociación del Corazón Americana para la Resucitación Cardiopulmonar y Atención Cardiovascular de Emergencia del 2010, refieren que muchos expertos recomiendan la utilización de CPAP a recién nacidos que respiren espontáneamente con dificultad respiratoria después del nacimiento, aunque su uso se ha estudiado sólo en RNP.[29] En un estudio clínico, multicéntrico aleatorizado de RNP entre 25 a 28 semanas de gestación con signos de dificultad respiratoria no mostró diferencia significativa en los resultados de muerte o necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual entre los niños que iniciaron CPAP *vs.* con intubación y ventilación mecánica en la sala de labor. En los RN que iniciaron con CPAP disminuyeron la frecuencia de intubación y ventilación mecánica, uso de surfactante, y duración de la ventilación, pero aumentó la tasa de neumotórax.[17] Los RNP con respiración espontánea y con dificultad respiratoria pueden ser apoyados con CPAP o con intubación y ventilación mecánica. La elección más apropiada puede estar basada en la experiencia local y sus resultados. No existe evidencia para rechazar o apoyar el empleo de CPAP en la sala de partos en RN a término con dificultad respiratoria.[25]

Actualmente, el factor tensoactivo necesita ser ministrado por cánula endotraqueal para ser eficaz. Esto plantea un dilema con un enfoque de ventilador no invasivo ya que la intubación es generalmente necesaria para la ministración de agente tensoactivo. El modelo escandinavo, llamado procedimiento INSURE (INtubación-SURfactante-Extubación). En este estudio, 68 recién nacidos con edad de gestación entre 25 a 35 semanas y SDR moderado a grave fueron aleatoriamente asignados a nCPAP y surfactante o nCPAP solo con un índice de oxigenación (relación a/A de 0.22) correspondiente FiO_2 a 0.4 aproximadamente. Los resultados mostraron que una sola dosis de factor tensoactivo reduce la necesidad de ventilación mecánica a la mitad de 85 a 43%. El efecto fue aún más pronunciado si el agente tensoactivo se inició como tratamiento de rescate temprano con FiO_2 de 0.3 a 0.35 (relación a/A 0.35), el cual fue reportado en un estudio posterior aleatorizado de 60 RN con edad de gestación < 30 semanas.[31]

Un metaanálisis de Cochrane comparó la ministración temprana de surfactante con ventilación mecánica breve con uso de surfactante exógeno selectivo tardío con ventilación mecánica continua que también muestra tasas significativamente reducidas de DBP y menos fugas de aire después de la extubación temprana de surfactante y rápida extubación dentro de la primera hora de vida, lo que es aún más pronunciado en un sub-análisis utilizando un umbral bajo para el tratamiento de surfactante del FiO_2 < 0.45. El procedimiento INSURE es un medio para proporcionar surfactante a una población seleccionada de niños con factor tensoactivo deficiente. Realizar el tratamiento con surfactante disponible de más niños es por lo tanto considerado como un efecto deseable asociado con INSURE, y el factor principal para la reducción de la frecuencia de ventilación mecánica.[32]

Una alternativa al procedimiento INSURE es tratar al RN con respiración espontánea en CPAP con surfactante con la inserción de un catéter delgado en la tráquea. La técnica es mínimamente invasiva y se realiza generalmente sin analgesia, pero aún así requiere laringoscopia directa en los recién nacidos extremadamente prematuros es más difícil en los lactantes con > 28 semanas de gestación.[33] Sin embargo, en un estudio recientemente publicado multicéntrico aleatorizado de niños con edad de gestación entre 26 y 28 semanas, se reportó que el primer intento de reemplazo de surfactante con la técnica de catéter no tuvo éxito sólo en 5% de los casos, o sea, se redujo significativamente la necesidad de ventilación mecánica,[26] lo que ha demostró que INSURE es una estrategia alternativa.

Un beneficio importante de CPAP de *burbuja* es su bajo costo. Martín y colaboradores determinaron que el costo de un CPAP sencillo puede ser tan barato como 10 dólares americanos. Otra consideración importante es el impacto que las creencias y prácticas locales puede tener el éxito de la introducción de terapias médicas novedosas. Martin et al notaron en dos estudios que la aplicación de CPAP se vio afectada negativamente por la preocupación con respecto a los efectos del oxígeno suplementario y la falta de familiaridad del proveedor con el equipo CPAP.[34]

OTRAS MODALIDADES DE VENTILACIÓN NO INVASIVA

El CPAP ha probado ser un modo efectivo de soporte respiratorio en prematuros; sin embargo. muchos pacientes aún requieren intubación endotraqueal, lo cual los pone en riesgo de morbilidades como displasia broncopulmonar. Por lo cual, otros modos de apoyo respiratorio no invasivo que incluyen ventilación nasal con presión positiva intermitente sincronizada (SNIPPV) y no sincronizada (nsNIPPV) y presión positiva bi nivel (BiPAP). Estas técnicas requieren de diferentes abordajes y los mecanismos exactos de cómo funcionan aún no están claros.

SNIPPV ha demostrado que reduce la tasa de reintubación en comparación con NCPAP cunado se usa como soporte posextubación, pero la evidencia de nsNIPPV y BiPAP en este contexto es menos convincente. Hay alguna evidencia de que NIPPV sincronizada o no cuando se usa como apoyo respiratorio primario es benéfica, pero las variaciones en la metodología de los estudios hacen difícil y poco confiable trasladar este concepto a la práctica.

No hay evidencia actual que sugiera disminución en la mortalidad o en DBP con NIPPV o BiPAP en comparación con NCPAP y los estudios en esta área no son apropiados.[35]

Cánula nasal de alto flujo humidificado y calentado (HHFNC por sus siglas en inglés)

Cánulas nasales simples con un diámetro exterior de 3 mm y flujos mayores de 2 L/ min, se ha reportado que producen CPAP. En HHFNC, gases respiratorios humidificados y calentados son liberados a flujos entre 2 a 8 L /min. Una revisión sistemática de 19 estudios concluyó que HHHFNC puede ser tan efectivo como el CPAP nasal para mejorar los índices respiratorios, pero su eficacia y seguridad en los recién nacidos prematuros necesita más investigación.[36]



CONCLUSIÓN

Con el resurgimiento del interés en la asistencia respiratoria no invasiva en las últimas dos décadas se ha generado un nuevo interés en la comprensión de la mejor manera de liberar presión positiva continua de vías aéreas (CPAP).

La CPAP es una opción de apoyo respiratorio no invasivo y un medio para evitar los efectos nocivos de la ventilación con presión positiva. Los recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria leve a menudo pueden ser tratados sólo con CPAP sin tratamiento con surfactante exógeno. Los RN prematuros extremos están en riesgo deSDR grave, y sus pulmones inmaduros son muy vulnerables a la lesión inducida por el ventilador.

Las Guías europeas para el tratamiento de SDR recomiendan la intubación y surfactante profiláctico en los primeros 15 minutos del nacimiento a todos los niños menores de 26 semanas de gestación. Con respecto al uso de CPAP, puede iniciarse desde el nacimiento en todos los RN en riesgo de SDR, tales como los RNP < 30 SEG que no necesitan ventilación mecánica, hasta que su estado clínico pueda ser evaluado.

Se deben usar puntas binasales cortas en lugar de una sola punta ya que reducen la necesidad de intubación, e iniciar una presión de al menos 5 cm H_2O. El uso de CPAP con factor tensoactivo exógeno de rescate temprano debe ser considerado en los RN con SDR con el fin de reducir la necesidad de ventilación mecánica.

Ventilación de alta frecuencia y oxigenación de membrana extracorpórea

Dra. Dina Villanueva García
Dr. Daniel Ibarra Ríos

VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA

INTRODUCCIÓN

Aunque las tasas de supervivencia han mejorado en los recién nacidos prematuros (RNP) con peso extremadamente bajo, la proporción de supervivencia de los RNP con displasia broncopulmonar se ha mantenido sin cambios entre 1995-2006. Los recién nacidos extremadamente prematuros suelen requerir asistencia respiratoria. La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) fue propuesta como un medio de reducir el riesgo de displasia broncopulmonar entre los recién nacidos que reciben apoyo ventilatorio. Durante VAFO, se aplica una presión constante para mejorar el volumen pulmonar y la oxigenación, mientras que la ventilación se consigue con el uso de volumen corriente muy baja.[1]

La enfermedad pulmonar es la mayor causa de enfermedad y muerte en el recién nacido (RN) en especial a menor edad de gestación. A pesar de la introducción de nuevas intervenciones terapéuticas, la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) permanece elevada en estos recién nacidos y es asociada con desventajas en desarrollo neurológico. La inmadurez pulmonar, la elevada presión en los ventiladores y la toxicidad al oxígeno son los mayores factores de riesgo de la DBP por lo que es necesario continuar en la búsqueda de terapias que puedan disminuirla y mejorar el uso de terapias existentes para evitar el daño pulmonar iatrogénico.[2]

Froese y Kinsella en 2005, reportaron que su reacción inicial en 1977 en Toronto fue de asombro al observar que la ventilación de alta frecuencia con oscilaciones de flujo de pequeño volumen podía *mover* suficiente CO_2 fuera del pulmón para efectuar una adecuada eliminación de CO_2. Lo anterior fue seguido por estudios observacionales básicos de eficacia y seguridad. Se hizo evidente que la VAFO era extremadamente efectiva para eliminar CO_2 tanto en los pulmones normales y anormales utilizando volúmenes más pequeños que el espacio muerto. El Dr. Fredberg, experto en mecánica de fluidos fue invitado para desentrañar los mecanismos de transporte de gas, mientras los autores comentan dirigían su atención a los problemas de oxigenación que representaban retos clínicos a finales de la década de 1970 como la hipoxemia persistente en los pulmones propensos a atelectasias tanto de neonatos como de adultos por lo que se considero que la VAFO ofrecía una oportunidad de tratamiento. Pronto se evidencio que la presión media de vía aérea (PMVA) usada durante la VAFO tenía una gran influencia en la oxigenación, más que el volumen corriente o la frecuencia. Se aprendió que breves y sostenidos aumentos en PMVA (inflación sostenida o maniobra de reclutamiento) podría producir rápidos y grandes aumentos en la PaO_2 en los pulmones exhibiendo una histéresis en su relación presión/volumen y que los impulsos oscilatorios reexpendían las atelectasias. El primer gran contratiempo de esta nueva técnica fue la realización de un ensayo financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), conocido como HIFI Trial, con 673 recién nacidos en una época en que pocos conocían los principios y las bondades de un aparato que permitía reclutamiento pulmonar, minimizando los efectos de un volutrauma cíclico. Se planteó un diseño de baja presión/pequeño volumen corriente, de acuerdo a los protocolos en uso. Los resultados (1989) no mos-


contenido

traron beneficios y se insinuó un peligroso aumento de la hemorragia intraventricular. Este último punto ahora es explicable por caídas inadvertidas de PCO_2 lo que habría aumentado el flujo sanguíneo cerebral. En la década de 1990 se renovó el interés por la VAFO, incluso reconociendo sus virtudes en pacientes tratados con surfactante exógeno, poniéndose énfasis en las estrategias para optimizar el volumen pulmonar. Ahora se le reconocía como un recurso útil y seguro para mantener el pulmón abierto hasta que cada alveolo pueda hacerlo por sí mismo. Este resurgimiento se produjo en una época de notables progresos en la atención neonatal como el uso de esteroides prenatales, el surfactante exógeno y la aplicación de CPAP nasal. El beneficio demostrable con VAFO se limita a los pulmones mediana o gravemente enfermos ya que los pulmones con enfermedad leve se pueden ventilar con respiradores convencionales usando estrategias protectoras.[3-5]

El uso de ventilación de alta frecuencia (VAF) en el neonato con dificultad respiratoria se propuso como una terapia alternativa a ventilación mecánica convencional (VMC). La VAF originalmente se uso como una estrategia de ventilación *gentil*, capaz de lograr una ventilación alveolar más efectiva con volúmenes corrientes más pequeños que aquellos usados en VMC.

En 1997, la Red de Vermont-Oxford reporto que aproximadamente 25% de RN con peso al nacer < 1500 g se había tratado con algún tipo de VAF,[6] Algunos centros usaban VAF como tratamiento primario de ventilación mecánica para RNs muy pequeños, mientras otros elegían su uso únicamente como tratamiento de rescate cuando la VMC fallaba. La mayoría permanecen en medio de estas dos decisiones.[7]

Un metaanálisis reciente incluyo 19 estudios con 4 096 recién nacidos, comparó VAFO contra ventilación convencional no evidencio efecto sobre la mortalidad a los 28 a 30 días de edad o aproximadamente al equivalente de edad de gestación a término. El riesgo de displasia broncopulmonar en los supervivientes a la edad de gestación equivalente a término se redujo significativamente con el uso de VAFO pero este efecto no fue consistente entre los estudios, incluso después de que el metaanálisis se restringió a los estudios que aplicaron una estrategia de volumen pulmonar alto con VAFO. Las fugas de aire pulmonar, definidas como las fugas de aire graves o enfisema intersticial pulmonar, fueron más frecuentes en el grupo de VAFO, mientras que el riesgo de la retinopatía del prematuro grave fue significativamente menor. Aunque en algunos estudios se reporto un aumento del riesgo de hemorragia intracraneal grave y leucomalacia periventricular, el metaanálisis general no reveló diferencias significativas en el efecto entre VAFO y VMC. La morbilidad neurológica a corto plazo se encontró sólo en el subgrupo de dos estudios que no utilizaron una estrategia de alto volumen con VAFO. La mayoría de los ensayos no encontraron una diferencia significativa en neurodesarrollo a largo plazo, aunque un estudio reciente mostró una reducción significativa en el riesgo de desarrollo mental y parálisis cerebral.[8]

DEFINICIÓN

La ventilación de alta frecuencia es una modalidad de ventilación mecánica que consigue una ventilación alveolar con volumen corriente (Vc) muy bajo, que se genera a frecuencias suprafisiológicas entre 3 y 15 Hz o equivalente a 180 y 900 ciclos por minuto (1 Hz = 1 ciclo por segundo), que se sobreponen a una presión media continua de la vía aérea.[9] Es más, precisamente por manejar volúmenes corrientes de pequeña amplitud se disminuye el barovolutrauma pulmonar y por tanto la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP). Por otra parte, la presión media de la vía aérea es un control independiente que determina el volumen pulmonar y por tanto la oxigenación del paciente. La independencia en el control de la oxigenación y de la ventilación del paciente, es lo que hace a la VAF radicalmente diferente de la ventilación mecánica convencional.[10]

MECANISMOS DE TRANSPORTE DE GASES

En VAF la distribución del gas es más uniforme y regular que en VMC, depende más de la resistencia de las vías respiratorias principales y menos de la distensibilidad alveolar. Además, al utilizar volúmenes estables y menor variación de presión en los ciclos de inflación-deflexión, disminuye el riesgo de sobredistensión y el peligro de rotura alveolar.

El modo exacto por el que se produce el intercambio gaseoso durante la VAFO no está completamente aclarado, aunque se sabe que intervienen diferentes mecanismos en el transporte e intercambio gaseoso desde los alveolos al exterior y viceversa en VAF, es el resultado y combinación de al menos, 5 mecanismos diferentes:

I. Ventilación alveolar directa de las unidades alveolares más cercanas a las vías aéreas principales.
II. Fenómeno de Pendelluft (Péndulo) o mezcla interregional de gases, debido a las diferentes constantes de tiempo que pueden existir entre unidades alveolares vecinas, el llenado y vaciado de las mismas con asincronismo en el tiempo permite paso de gas de las unidades lentas a las rápidas y viceversa según el ciclo respiratorio.
III. Dispersión convectiva axial. Los perfiles de velocidad del gas en las vías respiratorias son asimétricos, se acentúa en las bifurcaciones bronquiales, los perfiles inspiratorios están más alterados que los espiratorios. La presencia de turbulencias aumentadas produce un elevado grado de mezcla de gases.
IV. Ley de Taylor o de dispersión aumentada. La dispersión de un gas es la resultante de la interacción de su perfil de velocidad axial y su difusión exterior. A frecuencias altas se produce dentro de la columna de gases un flujo turbulento que conlleva una gran mezcla de gas entre el flujo central y el lateral.
V. Difusión molecular. Se trata del transporte de gas producido por la difusión de las moléculas de oxígeno (O_2) y bióxido de carbono (CO_2) a través de la membrana alveolo-capilar por efecto de los diferentes gradientes de presión.[11]

Oxigenación

La oxigenación en VAF depende de la presión media de vías aéreas y de la fracción de O_2 en el gas inspirado (FiO_2). La PMVA afecta directamente el volumen pulmonar y de este modo influencia el intercambio gaseoso. Un nivel óptimo de PMVA es aquel necesario para mantener el volumen pulmonar por sobre el nivel del volumen de cierre alveolar y que consiga reclutar el mayor número posible de unidades alveolares óptimo de PMVA para aumentar la superficie pulmonar, para realizar el intercambio gaseoso, pero sin incrementar la resistencia vascular pulmonar o disminuir el gasto cardiaco. Este nivel de PMVA se debe mantener para preservar el volumen alveolar.

De esta manera, la PMVA controla el volumen pulmonar y por tanto la oxigenación con cierta independencia del nivel de ventilación alveolar. Esto hace a la VAF diferente de la ventilación mecánica convencional. Los equipos que se usan para VAF tienen por lo general un control específico de PVMA.

Eliminación de CO_2

Durante ventilación mecánica convencional, la eliminación de bióxido de carbono (VCO_2) a frecuencias (F) inferiores a 3 Hz está relacionada con el nivel de ventilación alveolar minuto definido como el producto de (Vc – Vd) x F, Durante ventilación mecánica convencional, la eliminación de bióxido de carbono (VCO_2) a frecuencias (F) inferiores a 3 Hz está relacionada con el nivel de ventilación alveolar minuto definido como el producto de: (Vc – Vem) x F, donde Vc es el volumen corriente, Vem es el volumen del espacio muerto. A frecuencias más elevadas la eliminación de CO_2 se aproxima por la fórmula $Vc^a \times F^b$, donde los valores de a están entre 1.5 y 2.2 y los de b entre 0.75 y 1.2. Esta fórmula puede simplificarse como $VCO_2 = Vt^2 \times F$. Así se observa que



VCO_2 depende mucho más del Vc suministrado en VAF, que de la frecuencia que se utilice.

El Vc se ajusta al variar la amplitud de la presión pico de la vía aérea en cada ciclo. En el oscilador de alta frecuencia, esto se regula al ajustar el desplazamiento del pistón oscilador, que cambia la amplitud p de la diferencia entre la presión máxima y mínima de los ciclos.

Debido a que no existe una manera de medir el Vc entregado a cada paciente, la amplitud de oscilación de la presión de la vía se ajusta al observar el grado de oscilación del tórax del recién nacido con control frecuente de la PCO_2 transcutánea o sanguínea.

Los controles de frecuencia y amplitud de presión de oscilación en los ventiladores de VAF son independientes. Una reducción en F, prolonga la fase inspiratoria (que es una fracción de la duración del ciclo) y produce un aumento en el Vc, o viceversa. El aumento en Vc al reducir la F es mas notorio cuando el sistema respiratorio se caracteriza por una distensibilidad baja (rigidez) y es menos notorio cuando la resistencia de las vías aéreas son elevadas.

Un error de concepto muy común es el intentar mejorar la oxigenación con incrementos en frecuencia y/o amplitud de oscilación. Esta última puede de cierta manera mejorar oxigenación; sin embargo puede al mismo tiempo ventilar de manera excesiva lo que produce hipocarbia y aumentó del riesgo de hemorragia intraventricular (HIV).

En resumen, cada equipo de VAF tiene unas frecuencias óptimas de funcionamiento, consecuencia de su diseño (su potencia) por encima de las cuales desciende, de forma sensible, la amplitud de oscilación de la vía aérea y por consiguiente el Vc suministrado. La eliminación de CO_2 es por lo general independiente de la PMVA, si el reclutamiento pulmonar es correcto, pero pueden existir modificaciones cuando se utilizan PMVA bajas en fase de retirada de VAF. Una PMVA muy baja puede producir un descenso en Vc al reducirse el calibre de las vías aéreas. En el otro extremo, un aumento en PMVA que lleva al sistema respiratorio a una zona de menos distensibilidad, puede resultar también en un descenso en Vc.[2,9,11,12]

El Cuadro 14 muestra la relación entre índices de VAF y su efecto en oxigenación y ventilación.

VENTILADORES DE ALTA FRECUENCIA

Clínicamente, existen dos formas principales de VAF: la que genera oscilaciones de alta frecuencia de presión positiva y negativa, que se puede lograr mediante el uso de pistones, diafragmas o fuelles, como ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), y la VAF que genera vibraciones mediante la interrupción a alta frecuencia de un flujo continuo de gas. En este último grupo, los fabricantes utilizan diferentes mecanismos, tales como válvulas solenoides o membranas, entre otros, a fin de interrumpir el flujo de gas constante. Algunos equipos son combinaciones o híbridos de estos dos principios. Existe una tercera forma en la VAF que es de tipo jet o en *chorro*.

Cuadro 14

Relación entre índices de VAF y oxigenación y ventilación

Índice de VAF	Oxigenación y Ventilación
PMVA	PaO_2
FiO_2	PaO_2
Amplitud de presión	Vc, $PaCO_2$
Frecuencia	Vc (variable), $PaCO_2$ (variable

VAF: Ventilación de alta frecuencia, PaO_2: Presión parcial de oxígeno, FiO2: Fracción inspirada de oxígeno, $PaCO_2$: Presión parcial de bióxido de carbono, Vc: volumen corriente. Tomado de: Villanueva D, Claure N. Ventilación de alta frecuencia. En: Murguía T, Villanueva D, Lara G. Neonatología esencia, arte y praxis. 1° Ed. Mc Graw Hill, 2011: 132

En la VAFO la oscilación consiste en pulsos de presión positivos y negativos con respecto a la presión media que se maneje. Durante la fase positiva, se empuja el aire hacia el paciente, y durante la negativa se succiona el mismo del paciente. A este fenómeno se le llama espiración activa. Con este principio, algunos osciladores, como aquellos que funcionan por medio de un pistón, son capaces de administrar mayores volúmenes corrientes con un menor riesgo de *atrapamiento* de aire en los pulmones. El poder contar con un mayor rango en el volumen corriente es muy conveniente ya que permite poder ventilar no únicamente a pacientes pretérmino o neonatos con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), sino también a pacientes neonatos con problemas pulmonares de tipo obstructivo y/o restrictivo graves, como en el caso del síndrome de aspiración de meconio o el de la hipoplasia pulmonar. Así mismo, un mayor rango de volumen corriente permite ventilar en alta frecuencia a pacientes de mayor peso.

En los equipos con el principio de interrupción de flujo, un flujo de gas continuo se inyecta hacia el paciente y se interrumpe durante algunos milisegundos a una frecuencia determinada. Durante esta interrupción, el gas se acumula detrás de la compuerta cerrada de tal forma que, dependiendo de la cantidad de gas ahí acumulado, será la amplitud de la siguiente vibración. Por otra parte, mientras se interrumpe el flujo hacia el paciente, el regreso elástico del pulmón es el principal responsable de la espiración del gas. La espiración se asiste por una presión negativa, creada por un sistema *venturi*, que se coloca cerca de la válvula de expiración. A este principio se le llama espiración pasiva-asistida. El elevar la frecuencia o aumentar el volumen corriente administrado al paciente pueden entonces traer como consecuencia el atrapamiento de aire en los pulmones dado que el aire no se succiona activamente, y el tiempo de espiración puede ser insuficiente.[10] El Cuadro 15 resume los tipos de ventiladores de alta frecuencia disponibles.

Estas diferencias de diseño en la forma de generar la ventilación explican el por qué los osciladores por pistón tienen una mayor potencia que otros equipos, por lo que son capaces de ventilar pacientes de mayor peso y/o con mayor grado de daño pulmonar.[13] Sin embargo, no se ha demostrado superioridad de un modo o equipo de VAF sobre otro en estudios clínicos.

Hasta 2007, se habían reportado 15 estudios sobre uso electivo de VAF *vs.* VMC en RN prematuros con insuficiencia respiratoria por SDR. Un estudio adicional compara VAF *vs.* VMC en RN cercanos a término y de término, 5 de los 16 estudios mostraron que el uso electivo de VAF mejoraron los resultados pulmonares, en particular disminuyeron la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), comparado con VMC.[14-18] Los otros 11 estudios no mostraron diferencia en los resultados pulmonares.[5,19-28]

Estos resultados pudieron deberse a las diferencias en el uso de ventiladores de alta frecuencia, estrategias de ventilación, definición de DBP, población estudiada, experiencia en los centros de estudio a través del tiempo, estudios no ciegos pueden derivar a estos resultados incongruentes así, como que algunos estudios se realizaron antes del uso rutinario de surfactante exógeno pulmonar.[7]

INDICACIONES

Actualmente la VAF se utiliza como terapia de rescate en el fracaso de la VMC en procesos difusos que cursan con atelectasia, en escapes aéreos graves, y en cuadros de hipertensión arterial pulmonar persistente neonatal y hernia diafragmática congénita. Su empleo como tratamiento de inicio parece recomendable únicamente en estudios clínicos controlados, ya que por el momento esta alternativa no ha demostrado mejores resultados globales que la VMC.

Fracaso de VMC

Se define como presión parcial arterial de O_2 (PaO_2) < 50 mm Hg y/o PCO_2 > 55 mm Hg con FR > 60 resp/



Cuadro 15

Tipos de ventilación de alta frecuencia						
	Frecuencia	Ajuste de Tiempos	Exhalación	Control de amplitud	Control PMVA	Requiere VMC
Jet (Bunnell®)	4 a 11 Hz	Ti:Te	Pasiva	PIP-PEEP	PEEP	Si
Oscilador (Sensormedics®)	3 a 15 Hz	Ti:Te	Activa	Power (amplitud de oscilación del pistón)	PMVA	No
Interruptor de flujo (Infant Star®)	5 a 20 Hz	Ti 18ms Te ~ fr	Semi-Activa (venturi)	PIP-PEEP	PEEP	Si
Interruptor de presión (Babylog®)	6 a 15 Hz	Ti:Te 1:2	Semi-Activa (venturi)	PIP-PEEP	PEEP	Si

Hz: Hertz, PMVA: presión media de la vía aérea, PEEP: presión positiva al final de la espiración, Ti: tiempo inspiratorio, Te: tiempo espiratorio, ms: milisegundos, fr: frecuencia respiratoria. Tomado de: Villanueva D, Claure N. Ventilación de alta frecuencia. En: Murguía T, Villanueva D, Lara G. Neonatología esencia, arte y praxis. 1° Ed. Mc Graw Hill, 2011: 133.

min y FiO_2 > 0.8 que precisen presiones pico (PIP) > 18 cm H_2O para los recién nacidos con peso al nacimiento < 750 g o PIP > 20 cm H_2O para los de peso al nacimiento entre 750 y 999 g o PIP > 25 cm H_2O para el grupo con peso al nacimiento entre 1 000 a 1 499 g o PIP > 28 cm H_2O para el grupo con peso al nacimiento superior a 1 499 g. Valores de $PaCO_2$ más elevados pueden ser tolerables en la fase crónica de una enfermedad pulmonar y/o si el pH se mantiene superior a 7.25. En recién nacidos con SDR se suele definir la situación de fracaso de VMC cuando ésta se presenta después de una dosis inicial de surfactante.

Escape aéreo grave

Es muy eficaz en el tratamiento de neumotórax, con fístula persistente y en enfisema intersticial, ya que maneja volúmenes y presiones más bajos a nivel alveolar que la VMC, con un tiempo de permanencia muy bajo en la presión máxima pico. En estos procesos se intentará mantener la MAP al nivel más bajo posible para obtener una oxigenación correcta, incluso a costa de subir ligeramente la FiO_2.

Enfisema intersticial

Enfisema intersticial que precise PIP superiores a los definidos para el fracaso de la VMC. En el enfisema intersticial difuso grave plantearse VAF sin tener en cuenta los criterios de PIP máxima.

Neumotórax

Con fístula activa por más de 12 horas, tras presión negativa o que se asocie a neumopericardio o neumoperitoneo.

Hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido

Con fracaso de la VMC (índice de oxigenación > 20) independiente de la indicación de óxido nítrico inhalado.

Hernia diafragmática congénita

Hernia diafragmática congénita grave en la fase de estabilización que precise PIP > 25 cm H_2O y con índice de oxigenación superior a 15.[12]

En los casos que no responden a la ventilación convencional, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria puede tener un lugar. Como se trata de volúmenes corrientes muy bajos, VAFO ofrece menos barotrauma. Se ha utilizado principalmente en casos de hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática, hipoplasia pulmonar grave y síndrome de aspiración de líquido meconial). Sin embargo, no hay datos suficientes para determinar su efecto sobre mortalidad. Algunos estudios sugieren que iON en combinación con VAFO resulta en una mejor oxigenación en pacientes con HPPN grave e indican que al mejorar el reclutamiento pulmonar durante VAFO se puede mejorar la respuesta al ONi al reducir el cortocircuito intrapulmonar y mejorar la distribución iON a la circulación pulmonar. Evidencia reciente muestra que un pequeño número de recién nacidos tratados con VAFO y iON podría no responder y necesitar ir a oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).[29]

Se debe tener en cuenta lo siguiente antes de iniciar el uso de ventilación de alta frecuencia:

1. Forma de ventilación de alta frecuencia
   Existen distintos tipos de VAF. Los equipos con espiración de tipo pasiva-asistida conllevan intrínsicamente un mayor riesgo de atrapamiento de aire en los pulmones dado que la espiración depende principalmente del regreso elástico del pulmón, a diferencia de los osciladores, en los que la espiración es activa.
2. Estrategia de reclutamiento pulmonar
   Depende de la estrategia de reclutamiento pulmonar utilizada. Una estrategia de bajo volumen (< 8 espacios intercostales) traerá como consecuencia colapso pulmonar, de tal suerte que serán los bronquiolos terminales quienes reciban el impacto del volumen corriente-presión y por ende haya una mayor incidencia en DBP. Por otro lado, la hipoxia e hipoventilación resultante pudieran desencadenar mayores índices de hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia periventricular (LPV). En contraste, una estrategia de volumen pulmonar ideal (8 a 9 espacios intercostales; medido a partir de la línea media clavicular) permitirá tener vías aéreas permeables, y por tanto permitirá que sean los alveolos quienes reciban el volumen corriente-presión, lo que reducirá, sustancialmente, la incidencia de DBP, con mejoría de la oxigenación y la ventilación del paciente.
3. Características de los pacientes del estudio
   Existe la creencia que solo cierto tipo de paciente con determinadas y muy pocas enfermedades se puede manejar en ventilación de alta frecuencia.
4. Experiencia del grupo que realizó el estudio.
   El buen manejo de la VAF requiere de una curva de aprendizaje. Es por tanto importante considerar la experiencia del grupo que refiere el estudio.
5. Límites gasométricos permitidos.
   Se debe realizar un control gasométrico estricto. Permitir CO_2 por debajo de 45 mm Hg pudiera traer como consecuencia mayores índices del HIV y de LPV.
6. Momento de conexión del paciente.
   Es importante considerar si la VAF se ha usado en forma primaria o como rescate. Evidentemente mientras más temprano se apoye el paciente con una estrategia adecuada en VAF, la posibilidad de obtener buena respuesta es mayor.[10]

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO POR ENFERMEDAD PULMONAR

Enfermedad pulmonar difusa y homogénea

Fisiopatología: consiste en atelectasias, edema, disminución en la distensibilidad pulmonar, y alteración en la relación ventilación / perfusión. Abarca desde el SDR, neumonías (Estreptococo del grupo B), y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda anteriormente conocido como pulmón de choque.



Metas:

- Mejorar la distensibilidad pulmonar
- Obtener un volumen pulmonar ideal
- Mejorar la alteración en la relación ventilación/perfusión
- No *causar daño pulmonar*

Estrategias de reclutamiento pulmonar:

- Incremento gradual de la presión media de la vía área
- Suspiro sostenido intermitente sobre la presión media de la vía aérea o equivalente

Se debe iniciar con 2 cm H_2O por arriba de la presión media de la vía aérea utilizada durante la ventilación mecánica convencional y a partir de ese punto incrementar gradualmente de 1 en 1 cm H_2O o de 2 en 2 cmH_2O dependiendo de la gravedad del paciente hasta alcanzar clínica, gasométrica, por oximetría de pulso, y radiológicamente un volumen pulmonar ideal (9 espacios intercostales línea media clavicular).

Síndrome de aspiración de líquido meconial

Fisiopatología: consiste en tapones de meconio, obstrucción de la vía aérea, áreas de sobredistensión pulmonar y de atelectasia, deficiencia de surfactante secundaria, neumonitis química, hipoxemia, vasoconstricción pulmonar e hipertensión arterial pulmonar grave.

Metas:

- Lograr un volumen pulmonar ideal

Estrategias:

- Reclutar volumen pulmonar pero sin exacerbar las áreas de sobredistensión pulmonar regional.
- Recordar que a mayor impedancia de la vía aérea menor es el volumen de amplitud de la oscilación a nivel alveolar. Pero siempre debemos de darle a nuestro paciente la mayor frecuencia respiratoria que tolere ya que a mayor frecuencia, mayor filtración de la amplitud de la oscilación, menor volumen corriente a nivel alveolar = menor baro-volutrauma.

Volumen corriente o amplitud de la señal de presión: 5 a 7 mL/kg de peso y se va ajustando gradualmente con base en el movimiento del tórax y a la gasometría arterial.

Hernia diafragmática

Fisiopatología: hipoplasia pulmonar bilateral mucho más de un lado que de otro que coincide generalmente con el lado de la hernia, deficiencia de surfactante pulmonar, disminución del área de corte seccional del sistema arterial pulmonar con hipertensión arterial pulmonar grave, hipoplasia de ventrículo izquierdo en ocasiones.

Metas

- Proteger el pulmón con el que podemos ayudar al paciente.

Estrategia

- Estrategia de bajo volumen pulmonar (7.5 a 8 espacios intercostales línea media clavicular), presión media de la vía aérea suficiente para lograrlo.
- Mantener $PC0_2$: 45 mm Hg a 55 mm Hg. (hipercapnia permisiva en VAF), con volúmenes corrientes bajos .
- Mantener una oximetría de pulso preductal: > 92%, independientemente de la lectura posductal.

Hipoplasia pulmonar bilateral

Fisiopatología: Oligohidramnios, compresión torácica de inicio temprano y tiempo prolongado, deficiencia de surfactante, disminución en el área de corte seccional del sistema arterial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, hipoxemia.

Metas:

- Proteger los dos pequeños pulmones, que son fácilmente susceptibles a dañarse.

Estrategia

- Igual que en la hernia diafragmática.

Fuga de aire

Fisiopatología: Impedancia de la fuga aérea muy disminuida; distensibilidad de la fuga = infinita por lo que una gran parte del volumen corriente del paciente se pierde en la fuga produciendo hipoxemia e hipercapnia. En los RN pretérmino menores de 1000 g lo más frecuente es enfisema intersticial. En niños de término, neumotórax, neumomediastino, neumopericardio, fístulas broncopleurales.

Metas:

- Cerrar la fuga

Estrategia:

- Estrategia de bajo volumen pulmonar (7 a 7.5 espacios intercostales línea media clavicular)
- Presión media de la vía aérea suficiente para lograr ese volumen pulmonar.
- Mantener gases arteriales aceptables hasta que cierre la fuga, es decir, pH: > 7.25, PCO_2: 55 a 60, PaO_2: > 45

Hipertensión arterial pulmonar

Fisiopatología: Vasoconstricción pulmonar grave de diferentes etiologías con cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o conducto arterioso lo que produce hipoxemia grave secundaria.

Metas:

- Lograr un volumen pulmonar ideal
- Manejar la hipertensión arterial pulmonar con VAF y óxido nítrico inhalado (iON) simultáneamente.

Estrategia:

- Lograr un volumen pulmonar ideal tal y como se describió antes en "enfermedad pulmonar difusa y homogénea". Una vez logrado el volumen pulmonar ideal, administrar óxido nítrico inhalado.

Fuga de aire + Enfermedad difusa y homogénea + HPPN

Fisiopatología: atelectasias con cortocircuito intrapulmonar grave, fuga de aire con ventilación no efectiva, e hipertensión arterial pulmonar que se agregan para llevar al paciente a una hipoxemia, hipercapnia y finalmente a una disfunción ventricular graves.

Metas:

Cerrar la fuga y empezar a manejar la hipertensión arterial pulmonar con VAF y óxido nítrico inhalado.

Estrategia:

Solucionar la fuga como se indicó antes en *fuga aérea.* Administrar simultáneamente el iON.

Una vez solucionada la fuga, reclutar volumen pulmonar lenta y gradualmente para resolver la enfermedad difusa y homogénea sin reabrir la fuga. Continuar con el manejo del óxido nítrico inhalado hasta revertir la hipertensión arterial pulmonar.[12,10]

Displasia broncopulmonar

Aunque son escasos los informes sobre la utilización de VAFO en la displasia broncopulmonar. Su eficacia puede estar limitada al tratarse de una neumopatía no homogénea y que conlleva aumento de resistencia en vía aérea. Recientemente se ha reportado que la VAF oscilatoria puede reducir el deterioro en la función pulmonar de los RN prematuros durante el primer año de vida.[30]

Recomendaciones basadas en evidencia

No hay evidencia hasta el momento que el uso electivo de VAF, en la forma de VAF oscilatoria y VAF en jet o chorro provea de un mayor beneficio a RN prematuros que la VMC.[31]

RECOMENDACIONES GENERALES

Frecuencia

Utilizar la máxima frecuencia permitida por la enfermedad del paciente, debido a que:

Mayor frecuencia = mayor filtración de la amplitud de la vibración = menor amplitud oscilatoria a nivel alveolar = menor baro-volutrauma.



Volumen corriente o amplitud de la señal de presión en la vía aérea

De 5 a 7 mL/kg de inicio e ir incrementando y ajustando con base en el movimiento oscilatorio de tórax del paciente y en la gasometría arterial.

Presión media de vías aéreas

Enfermedad homogénea y difusa: 2 a 3 cm H_2O por arriba de la presión media utilizada en modo convencional. Ajustar en base a radiografía y a la gasometría arterial.

Fuga de aire: 2 cm H_2O por abajo que la presión media utilizada en modo convencional. Ajustar con base en la radiografía y la gasometría arterial.

Fracción inspirada de oxígeno

Igual que en convencional. Generalmente 1.0 al inicio.

Forma de onda

En aquellos equipos que tengan opciones, se recomienda utilizar la forma de onda sinusoidal debido a que la evidencia sugiere que hay una reducción en las fuerzas cortantes sobre las paredes bronquiales con este tipo de onda, lo que reduce el posible daño pulmonar.[10,13]

En la ventilación convencional el pulmón se estabiliza luego de lograr un óptimo volumen pulmonar que luego se mantiene, en gran medida, con una adecuada PEEP y que en la VAFO la presión de distensión continua cumple ese mismo propósito.

Optimizar el volumen pulmonar es moverse en la curva presión-volumen en el área estrecha que media entre el colapso (atelectasia) y la sobreexpansión y, una vez obtenido el *reclutamiento* alveolar, la permanencia en la zona de deflación produce un mejor intercambio gaseoso asociado a mayor estabilidad respiratoria. Mantener constante este volumen es esencial, y los sistemas cerrados de aspiración y de ministración de surfactante son para ello de gran ayuda. Tener presente el concepto de *reclutamiento silencioso*, fenómeno que continúa después de lograr un óptimo volumen pulmonar, es esencial para prevenir la sobredistensión y la consecuente disminución del retorno venoso y el deterioro hemodinámico del paciente. La radiología, el movimiento (vibración) del tórax y la denominada *mala ventana ecográfica* (no visualización del corazón), así como los signos de compromiso del retorno venoso, deben alertar sobre un volumen pulmonar excesivo. Ajustar correctamente los parámetros y adecuarlos a la evolución del paciente es un permanente desafío. Los modernos respiradores con sensores de flujo permiten sincronizar y controlar la entrega de volumen corriente y contribuyen así a reducir al mínimo la lesión pulmonar. Por otra parte, las curvas de flujo-volumen permiten identificar situaciones que requieren una especial atención. De todos modos, ni los más avanzados sistemastecnológicos pueden reemplazar a las personas altamente capacitadas y comprometidas con el cuidado continuo de los pacientes.[32]

Como toda nueva técnica, la VAFO necesitó ser perfeccionada a través de sucesivas experiencias en modelo animal y humano hasta llegar a convertirse en una técnica eficaz y segura. Hoy es universalmente aceptada como una modalidad de rescate en los pacientes con diferentes enfermedades que no responden a la ventilación convencional. En la era del regreso de la ventilación no invasiva, quizá la VAFO encuentre también un lugar en este terreno.[32-34]

Retiro

La PMVA no se intentará bajar hasta que la FiO_2 descienda hasta 0.4 a 0.5 para continuar garantizando un buen reclutamiento alveolar.

Buscar siempre la PMVA óptima.

Para aumentar la PaO_2, incrementar la PMVA si el reclutamiento alveolar es insuficiente o el FiO_2.

La eliminación de CO_2 se afecta poco o nada por el nivel de MAP aunque con PMVA bajas (< 10 cm H_2O) se pueden producir alteraciones del Vc secundarias a variaciones mínimas de la PMVA, por ser crítico el reclutamiento pulmonar.

Para disminuir la PCO_2 aumentar el Vc, por incremento de la amplitud, o por disminución de la frecuencia si es preciso para mejorar el rendimiento del oscilador.

Se procederá a retirar la VAFO cuando se observe mejoría notable del intercambio gaseoso y observemos una situación en la que se precise FiO_2 entre 0.3 a 0.4 y PMVA < 8 cm H_2O.

La salida desde VAFO se plantea en la mayoría de los casos bien a presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP por sus siglas en inglés) nasal o a ventilación mecánica intermitente mandatoria sincronizada según enfermedad de base, peso, edad y grado de sedación.[12]

Por lo general recién nacidos en VAF son transferidos a VMC antes de ser extubados. Sin embargo, estos pueden ser extubados directamente de VAF. Para esto la PMVA se reduce mientras se mantenga una oxigenación aceptable y no exista perdida de volumen pulmonar mientras que la amplitud de la presión de oscilación se reduce mientras se mantengan niveles de $PaCO_2$ tolerables. Es importante lograr estimular el esfuerzo respiratorio espontáneo del paciente para evitar el riesgo de pérdida de volumen y atelectasia al reducir PMVA.

Óxido nítrico

La meta para el tratamiento de la HPPN consiste en proporcionar vasodilatación selectiva. El óxido nítrico inhalado (iON) es una opción adecuada, porque el ON es un vasodilatador rápido y potente cuando se usa por inhalación. También se cree el iONi tiene un efecto microselectivo que puede mejorar la relación ventilación/perfusión. Numerosos estudios que incluyeron el uso de iON en recién nacidos de término y prematuros tardíos con HPPN han demostrado que disminuye considerablemente la necesidad de ECMO. Sin embargo, 40% de los niños son no respondedores a iNO. Esto indica que el problema clínico de hipertensión arterial pulmonar persistente es más complejo que una deficiencia simple de producción de ON. iNO no disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar o secuelas de neurodesarrollo. Las contraindicaciones para iNO son enfermedad cardiaca congénita con obstrucción del tracto de salida de ventrículo izquierdo, estenosis aórtica crítica síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y disfunción de ventrículo izquierdo grave. Cuando no hay respuesta inicial a iON y para aquellos que se deterioran durante la terapia con iON, puede ser necesaria una terapia alternativa.[35]

VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA OSCILATORIA NASAL

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria nasal (nVAFO) es un modo de ventilación no invasiva que se aplica como onda de presión oscilatoria a las vías respiratorias mediante una interfaz nasal; nVAFO ha demostrado facilitar la espiración de dióxido de carbono, pero poco se sabe acerca de su uso en los recién nacidos. En una encuesta basada en un cuestionario, se evaluó el uso de nHFOV en unidades de cuidados intensivo neonatal (UCIN) en Austria, Suiza, Alemania, los Países Bajos y Suecia. Se pregunto sobre las indicaciones para nVAFO, equipos utilizados, la configuración de ventilador, y los efectos secundarios observados. De 186/172 (92%) de las UCIN participaron. 30/172 (17%) utilizaron nHFOV, con mayor frecuencia en RN prematuros < 1500 g, 27/30 (90%) la indicación fue por falla en el uso de nCPAP. Las cánulas binasales, 22/30 (73%)) fue la interfaz más usada. La mediana de la PMVA cuando se inicio nVAFO fue de 8 (6 a 12) cm H_2O, y la presión máxima de la vía aérea media fue de 10 (7 a 18) cm H_2O. La frecuencia en nVAFO fue 10 (6 a 13) Hz. Se presento distensión abdominal en 11/30 (36.6%), la obstrucción de la vía aé-



rea superior debido a las secreciones en 8/30 (26.6%), y secreciones de gran viscosidad 7/30 (23.3%)) fueron los efectos secundarios más comunes de nHFOV. Esta encuesta en cinco países europeos mostró que 30 (17%) de los neonatólogos de las 172 UCIN tenían experiencia clínica con nHFOV, aunque la mayoría de ellos utilizaron nHFOV solo ocasional o raramente. No hubo consenso claro sobre las indicaciones de nHFOV en las unidades que se usaba. Como era de esperarse, la mayoría de los neonatólogos aplicaban nHFOV sólo de manera ocasional o raramente en algunos pacientes como tratamiento de segunda línea después del fracaso de nCPAP. Sin embargo, algunos reportaron el uso de nVAFO para estabilizar a los RN inmediatamente después de la extubación. Sólo pocos utilizaron la nVAFO como tratamiento primario en insuficiencia respiratoria hipercápnica, por lo cual hasta el momento debe ser considerada como una terapia experimental. En la mayoría de las instituciones, nHFOV estuvo reservada para los RNP < 1500g. Estos pacientes se pueden beneficiarse más por evitar la ventilación endotraqueal, ya que tienen un riesgo mayor de desarrollar DBP.[36]

SEGUIMIENTO

Se estudio la función pulmonar, salud respiratoria y salud relacionada a calidad de vida de 319 adolescentes a la edad de 11 a 14 años, que tenían como antecedente haber sido prematuros de menos de 29 semanas y que estuvieron en un estudio aleatorizado en donde fueron tratados con VAFO o con ventilación convencional. El grupo VAFO tuvo mejores resultados en la prueba de función de vía aérea inferior (score z FEF75, -0.97 *vs.* -1.19 con VAFO con terapia convencional; la diferencia ajustada fue de 0.23 [IC 95 % , 0.02 a 0.45]. Hubo diferencias significativas en favor de VAFO en varias otras medidas de la función respiratoria, incluyendo volumen espiratorio forzado a 1 seg, capacidad vital forzada , pico de flujo espiratorio, capacidad de difusión y hallazgos del impulso oscilométrico. Sin evidencia de resultados funcionales inferiores.[37]

CONCLUSIONES

La ventilación es crucial para el tratamiento de HPPN, ya que facilita el reclutamiento alveolar y la expansión pulmonar, mejorar la relación ventilación/perfusión. El oxígeno es bien conocido como un vasodilatador pulmonar y debe iniciarse al 100%. Sin embargo, altas concentraciones de oxígeno no deben mantenerse durante largos periodos, a fin de evitar hiperoxia. La ventilación de alta frecuencia es una modalidad que se empezó a utilizar en forma experimental a fines de la década de 1980, actualmente es utilizada en la mayoría de las unidades neonatales de EUA, Europa y América para el tratamiento de RN con insuficiencia respiratoria. Es una modalidad ventilatoria que consigue una ventilación alveolar adecuada utilizando volúmenes corrientes pequeños que son por lo general inferiores al volumen del espacio muerto. La oxigenación es mayormente determinada por la PMVA. Es muy efectiva en eliminar CO_2 de modo que existe riesgo de ventilación excesiva y por consiguiente de HIV y LPV. Con una PMVA insuficiente, hay riesgo de perdida de volumen pulmonar y atelectasia. En caso contrario si es excesiva puede producir efectos cardiovasculares negativos. Es necesaria una monitorización y vigilancia estricta del paciente en VAF (frecuencia cardiaca normal, presión arterial estable, buena oxigenación y ausencia de acidosis metabólica, llenado capilar adecuado) pues existe riesgo de disminución del retorno venoso y gasto cardiaco si se aplica una presión media en vías respiratorias excesiva y se produce sobredistensión alveolar o la situación previa del paciente es de hipovolemia. Existe cierto riesgo de atrapamiento de gases cuando se usan VAF con espiración pasiva o semiactiva o cuando la duración de la fase inspiratoria es similar o mayor a la duración de la fase espiratoria. La nVAFO como tratamiento primario en insuficiencia respiratoria hipercápnica es poco usada, por lo que debe ser considerada todavía como una terapia experimental. En la mayoría de las instituciones la nHFOV está reservada para los RNP < 1 500 g.

Se ha reportado que el uso de VAFO en comparación con ventilación convencional, inmediatamente después del nacimiento en RN muy prematuros se asoció con moderada mejora en la función pulmonar y no hubo evidencia de un peor resultado funcional cuando los niños tenían 11 a 14 años de edad.

OXIGENACIÓN DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO)

Enfermedades pulmonares adquiridas de los recién nacidos con edad de gestación de más de 34 semanas como el síndrome de dificultad respiratoria, neumonía/sepsis, síndrome de aspiración de meconio y taquipnea transitoria del recién nacido, así como una variedad de condiciones innatas se presentan por si mismas predominantemente como hipertensión arterial pulmonar. Los casos de insuficiencia respiratoria grave pueden ser difíciles de tratar y a menudo requieren terapias adicionales tales como la aplicación de surfactante, la inhalación de óxido nítrico, ventilación de alta frecuencia oscilatoria, o de oxigenación por membrana extracorpórea.[38]

Introducción

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés), es una forma de asistencia vital extracorpórea o ECLS (*extracorporeal life support*) derivada de los primeros sistemas de pulmón y corazón artificiales descritos por Gibbon y colaboradores por primera vez en cirugía cardiovascular en 1956. Sin embargo, a finales de 1969 fue cuando estos sistemas se modificaron para poder mantener de forma prolongada las funciones vitales. A diferencia de la circulación extracorpórea clásica empleada durante la cirugía cardiovascular, la mayor duración del procedimiento (de días y no horas) obligó a diseñar oxigenadores sanguíneos especiales para este fin, además de refinar las técnicas de anticoagulación prolongada, mantenimiento de normotermia y ausencia de hemodilución. En general, la conexión del circuito al paciente se realiza con cánulas arteriales y venosas localizadas en los vasos del cuello, por lo tanto se emplea canulación extratorácica, manteniendo el paciente en condiciones de actividad metabólica próximas a la situación de normalidad. Años más tarde la ECMO resurgió en pacientes neonatales y pediátricos gracias al cirujano Robert H. Bartlet, quien el año 1975 en la Universidad de Michigan, trató al primer paciente recién nacido sobreviviente a esta terapia, fue una recién nacida latina abandonada quien padecía de un síndrome de dificultad respiratoria. El uso en RN creció hacia fines de los años 80, con supervivencia cercana a 80% en pacientes con una predicción de mortalidad sobre 60 a 80%. Debido a la expansión de su uso en pacientes neonatales, el año 1989 se forma una alianza voluntaria entre los centros ECMO activos y se conforma la *Extracorporeal Life Support Organization*.[39,40] Actualmente hay cerca de 60 000 casos en el registro total mundial por ELSO. La Universidad de Michigan reporto una de las más amplias experiencias en 2000 pacientes en quien utilizaron ECMO entre 1973 y 2010. De los 2 000 pacientes 74% se pudo retirar de la ECMO, 64% sobrevivió al alta del hospital. En los pacientes con insuficiencia respiratoria, la supervivencia al alta del hospital fue de 84% en 799 recién nacidos, 76% en 239 niños y 50% en 353 adultos. La supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca fue 45% en 361 niños y 38% en 119 pacientes adultos. La supervivencia disminuyo de 74 a 55% entre los primeros 1000 pacientes en comparación a los segundos 1000 pacientes reportados. La complicación más frecuente fue la hemorragia en otros sitios distintos a la cabeza (39%). Se produjo hemorragia intracraneal o infarto en 8% de los pacientes.[41]

Definición

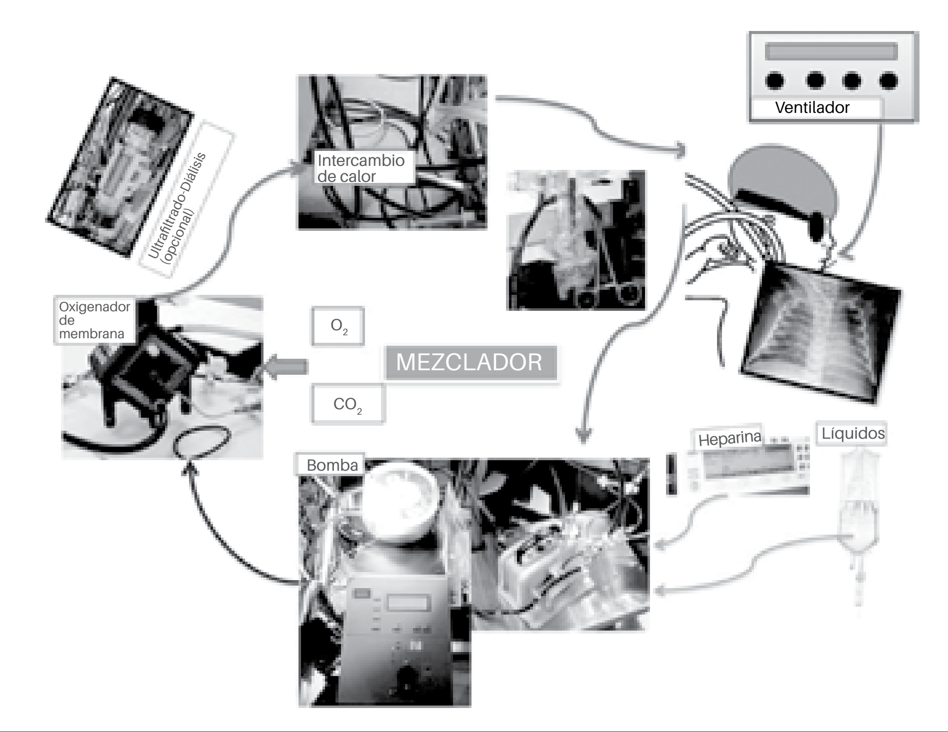
La oxigenación con membrana extracorpórea es una terapia que utiliza un *bypass* cardiopulmonar parcial modificado para dar soporte pulmonar y/o cardiaco por un tiempo prolongado, generalmente de 1 a 4 semanas. Es utilizado en pacientes con insuficiencia cardiopulmonar reversible a causa de enfermedades pulmonares, cardiacas u otras.[40,39]



Fisiología de ECMO

Durante el soporte extracorpóreo la sangre es drenada desde el paciente a una bomba externa (de rodillo o centrífuga), la cual impulsa la sangre a través de un membrana de intercambio (oxigenador de silicona o polimetilpenteno) para oxigenación y remoción de CO_2 y a un calentador, para luego devolver la sangre a la circulación del paciente. La Figura 21 muestra el circuito de ECMO. Esta terapia requiere de anticoagulación del circuito y del paciente mediante heparina administrada al circuito ECMO, con el fin de evitar la activación de la cascada de coagulación en el sistema. Se debe utilizar monitor de presión, flujo, burbujas y temperatura. Es esencial el monitoreo continuo de la coagulación mediante la medición del tiempo activado de la coagulación en forma horaria y medición de recuento de plaquetas, tiempo de protrombina y fibrinógeno.

Las indicaciones para el tratamiento con ECMO include: (1) insuficiencia respiratoria grave que no responde al tratamiento convencional (FiO_2 = 100%, hiperventilación, y medicamentos); (2) peso al nacer mayor a 2000 g; (3) menos de siete días de ventilación asistida; (4) enfermedad pulmonar reversible; (5) ausencia de cardiopatía congénita; y (6) hemorragia intraventricular o coagulopatía grave. Pacientes con HPPN idiopática tienen buena supervivencia con ECMO.[40,42]



F21 Circuito de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).
La sangre venosa del neonato es bombeada a través de un oxigenador de membrana que extrae CO_2 y agrega O_2. En este caso es un sistema venoarterial por lo que la sangre regresa al paciente por la arteria carótida. En el caso de un sistema Veno-Venoso la sangre es extraída y regresa a través de la vena cava superior. *Los pulmones continúan siendo ventilados en un nivel de "reposo" esto clásicamente representa una presión inspiratoria pico de 15-22 cmH_2O (si no se está usando volumen garantizado se utiliza lo necesario para alcanzar 4-6 ml/kg), presión positiva al final de la espiración de 5 $cm H_2O$, una frecuencia de 12 a 20 y un tiempo inspiratorio de 0.35 seg.

Criterios de selección para uso de ECMO

La utilización de ECMO esta indicado en todos los recién nacidos con insuficiencia respiratoria y/o cardiaca grave, pero potencialmente reversibles que no responden al tratamiento máximo convencional.

Los pacientes deben de cumplir todos los puntos siguientes:

1. Peso mayor de 2 kilogramos
2. Enfermedad reversible
3. No existir daño cerebral grave
4. No existir coagulopatía grave
5. Fracaso del tratamiento médico y/o quirúrgico

Criterios específicos respiratorios

- Diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($AaDO_2$) 605 a 620 por 4 a 12 horas (a nivel del mar)
- Índice de oxigenación = PaO_2 X FiO_2 X100 = 35-60 mm Hg de 0.5 a 6 h
- PaO_2 = 35-50 mm Hg de 2 a 12h
- Deterioro agudo PaO_2: 30-40 mm Hg

Criterios específicos cardiacos

1- pH < 7.25 con una tensión arterial media de 30 con oliguria por más de tres horas.
2- Imposibilidad de retirar bomba de circulación extracorpórea después de cirugía cardiovascular.[10]

Tipos de ECMO

Venoarterial (VA)

En el cual la sangre es drenada de la aurícula derecha, a través de una cánula inserta en la vena yugular interna derecha, vena femoral o directamente en la aurícula derecha y es retornada a la aorta torácica, por una cánula carotídea derecha, femoral o aórtica.

El ECMO VA entrega soporte cardiaco y pulmonar. En pacientes posoperados cardiacos se utilizan frecuentemente cánulas por vía transtorácica (cánula auricular derecha y aórtica).

Venovenoso (VV)

En el cual la sangre es drenada de la aurícula derecha, a través de los orificios posteriores e inferior de una cánula doble lumen insertada en la yugular derecha, y devuelta a la misma aurícula derecha, a través de los orificios anteriores de esta cánula, los que están dirigidos hacia la válvula tricúspide. Una de las limitantes de este método es la recirculación de sangre ya oxigenada a través de la cánula doble lumen, lo que se ha corregido con nuevos diseños de cánulas VV. También puede realizarse ECMO VV, requiere de una buena función cardiaca. Esta modalidad ECMO evita la canulación de la arteria carótida o femoral, disminuyendo así complicaciones derivadas de canular o ligar estas arterias y de la entrada de aire al circuito ECMO. Este método ha aumentado en los úl-timos años y se utiliza hoy en alrededor de 40% de los casos respiratorios neonatales. Con ambas formas de ECMO, los parámetros del ventilador y la FiO_2 son disminuidos para permitir la recuperación del pulmón, pero generalmente el PEEP se mantiene más alto (por ejemplo, 6 a 8 cm H_2O) para evitar atelectasias.

La entrega de oxígeno resulta de la combinación de la oxigenación de la sangre a través de la membrana, el flujo de sangre a través del circuito extracorpóreo, la oxigenación a través del pulmón nativo y del gasto cardiaco del corazón nativo.

La oxigenación en la membrana ECMO es función de; la geometría de ésta, del material que se compone y su grosor, del espesor de la lámina de sangre, de la FiO_2, el tiempo de permanencia de los glóbulos rojos en el área de intercambio, de la concentración de hemoglobina y la saturación de O_2.

Remoción de CO_2 en ECMO es en función de la geometría de la membrana, su material, área de superficie, PCO_2 sanguínea y en menor grado depen-


contenido

de del flujo sanguíneo y del flujo de gas a través de la membrana.

En el ECMO VA, el *bypass* genera un flujo esencialmente no pulsátil. Así, en la medida que se aumenta el flujo de sangre al circuito extracorpóreo, la onda de pulso comienza a disminuir y luego al alcanzar 100% de *bypass* se aplana completamente, sólo con ondas ocasionales.[40]

La instauración de la ECMO en centros pediátricos debe reunir las siguientes características:

1 Estimación de necesidades de ECMO no inferiores a 10 RN/año.
2 Contar con todas las subespecialidades pediátricas, para un óptimo manejo del RN con disfunción multiorgánica.
3 Tener un programa de cirugía cardiaca neonatal extracorpórea de alto riesgo, por ser la ECMO necesaria en estos casos.
4 Disponer de una unidad de cuidados intensivos neonatales dada la utilidad de esta técnica en algunos niños.
5 Tener la posibilidad de desarrollar un modelo animal de ECMO, para mantener el entrenamiento del personal.[43]

Complicaciones

El riesgo de complicaciones es variable como consecuencia de la gravedad de los pacientes al entrar a ECMO, del uso de anticoagulación y los cambios en el flujo sanguíneo (flujo sanguíneo de menor pulsatilidad). Dentro de las complicaciones frecuentes está la hemorragia (sitio quirúrgico 6%, pulmonar 4%, gastrointestinal 2%), el infarto o hemorragia cerebral (9 y 5%, respectivamente), convulsiones (11%), disfunción cardiaca (miocardio congelado 6%, arritmias 4%), insuficiencia renal (4%), sepsis (6%), hiperbilirrubinemia (9%), hipertensión arterial (12%) y la hemólisis (13%). En la ECMO por causa cardiaca, la necesidad de fármacos vasoactivos durante el soporte extracorpóreo es la complicación más frecuente, seguido del sangrado del sitio quirúrgico.

La hemorragia intracraneal es la primera causa de muerte durante la ECMO, y la aparición de convulsiones es un signo de mal pronóstico. Además, existen complicaciones dervadas de la falla del circuito, del oxigenador o de los equipos ECMO.[40]

Suspensión de ECMO

Cuando el paciente está hemodinámicamente estable y mantiene gasometría arterial adecuada con flujos iguales o menores que 50% de su gasto cardiaco, se intentará la disminución gradual del soporte cardiopulmonar hasta su suspensión y retirada de catéteres.[10]

Seguimiento

En los últimos años se ha elevado el número de estudios a largo plazo de niños tratados con ECMO. La mortalidad tardía, definida como la muerte después de 90 días después de ECMO neonatal, se ha reportado en 5.5% de una cohorte en el Reino Unido UK, con mayor riesgo en pacientes con hernia diafragmática congénita. Es el único estudio aleatorizado hasta la edad de 7 años, no encontró diferencias significativas a largo plazo entre el grupo ECMO y el grupo tratado convencionalmente. Sin embargo, la mortalidad fue menor en el grupo ECMO, por lo que los neonatos más enfermos podrían haber sobrevivido. Estos hallazgos indican que la enfermedad subyacente y terapias pre-ECMO tal vez son los factores más significativos en las complicaciones a largo plazo, con la excepción de hemorragia intracraneal, la cual puede ser atribuida a la heparinización y otros efectos de la ECMO en el cerebro.[44]

Mortalidad

Cuatro estudios (3 de EUA y 1 UK) mostraron gran beneficio de ECMO con respecto a la mortalidad (RR 0.44; IC 95% 0.31 a 0.61), especialmente para RN sin HDC (RR 0.33, IC 95% 0.21 a 0.53). Solamente el estudio del Reino Unido aportó información acerca de la muerte o discapacidad al año y a los cuatro años, y mostró beneficio de ECMO al año (RR 0.56, IC 95% 0.40 a 0.78), y a los cuatro años (RR 0.64, IC 95% 0.47 a 0.86). En general, alrededor de la mitad de los niños habían muerto o presentaron discapacidad grave a los cuatro años de edad, reflejando la gravedad de sus condiciones subyacentes. Basado en el análisis económico del ensayo del Reino Unido, la política de ECMO es tan costo-efectiva como otras tecnologías de cuidados intensivos de uso común.[45]

Transporte y costo hospitalario

Debido a que pocos hospitales pueden ofrecer este tratamiento, se debe buscar un transporte con gran experiencia ya que uno convencional significaría de alto riesgo para el paciente, se han reportado muertes en la literatura. Sólo dos hospitales han reportado más de 100 transportes para ECMO. El Centro Médico Universitario de Regensburg, Germany y la University of Michigan, EUA. En México no existe gran experiencia al menos reportada en transporte de pacientes para ECMO.[46]

Se reportó el costo hospitalario de 18 estudios de Estados Unidos de América (EUA) y fuera de ahí, las poblaciones estudiadas fueron: 3 de adultos, 2 de adultos y pediátricos, 5 pediátricos, 1 pediátrica y neonatal, y 7 neonatales (tamaños de muestra entre 8 a 8.753 pacientes). El uso de ECMO para condiciones respiratorias fue el más frecuente, seguido de la hernia diafragmática congénita y cardiacas. Se reporto un rango de costos totales en el hospital de tratamiento de $ 42 554 a 537 554 dólares americanos (costos de 2013). En los EUA., los costos reportados de ECMO fueron más altos para la reparación de hernia diafragmática congénita, seguido de condiciones cardiacas, y la más baja para las condiciones respiratorias. Fuera de los EUA, el costo fue más alto para las condiciones cardiacas, seguidas por afecciones respiratorias, y el más bajo para la reparación de hernia diafragmática congénita.[47]

Conclusiones

Aun con la mejoría de las técnicas de ventilación mecánica como es el empleo de ventilación mecánica oscilatoria de alta frecuencia y la ministración de óxido nítrico inhalado, en ocasiones es preciso realizar soporte extracorpóreo respiratorio o cardiorrespiratorio para dar tiempo a que situaciones críticas, pero reversibles, mejoren. Es evidente que sigue existiendo un grupo de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente que no responden a tratamientos convencionales, pudiéndose beneficiar con el uso de ECMO que es una técnica de soporte cardiopulmonar de probada eficacia en RN con patología respiratoria grave, refractaria a otras terapéuticas.



Tórax neonatal. La insuficiencia respiratoria desde el punto de vista del radiólogo

Dra. Pilar Dies Suarez

INTRODUCCIÓN

El estudio de imagen más solicitado en las terapias neonatales es la radiografía de tórax debido a que un número considerable de pacientes presentan alteraciones a este nivel y la radiografía de tórax representa un método de apoyo diagnóstico muy útil no sólo por la cantidad de información que puede proveer al tratante clínico, sino porque es fácil de tomar en la cuna de los pacientes, sin embargo, tiene la desventaja de utilizar radiación ionizante por lo que sus indicaciones deben estar bien estandarizadas y restringidas para no sobreexponer a los neonatos a radiaciones innecesarias.

TÉCNICA DE LA RADIOGRAFÍA

Uno de los principios básicos para establecer cualquier medida de seguridad radiológica es el principio ALARA que significa *As Low As Reasonably Achievable*, es decir, *tan bajo como sea razonablemente alcanzable*.

Para lograr esto hay que cumplir tres criterios básicos: distancia, blindaje y tiempo, así a mayor distancia, menor radiación. A menor tiempo de exposición, menor irradiación y la creación de una barrera también disminuyen la radiación.

En el paciente pediátrico y en el neonatal este principio cobra una importancia contundente en la toma de radiografías por lo que siempre debemos utilizarlo para la obtención de las mismas.

El paciente debe colocarse con los brazos extendidos para evitar la sombra de las escápulas, el haz de rayos X debe estar en el centro de una línea imaginaria entre ambos pezones, no debe estar rotada, ni movida, y debe abarcar desde los ápices pulmonares hasta 2/3 del abdomen.

Los equipos digitales tienen la ventaja de ser rápidos y la pronta visualización de la imagen, sin embargo, no tienen buena colimación por lo que la dosis de radiación debe ser vigilada de manera más estrecha para no sobreexponer al paciente

ANATOMÍA RADIOLÓGICA DEL TÓRAX NEONATAL

La anatomía radiológica del tórax neonatal comparte muchas similitudes con las radiografías de los niños mayores o de los adultos, pero presenta ciertas características anatómicas que los identifican y que a continuación vamos a mencionar, ya que es muy importante conocer lo que es normal en el tórax neonatal para después poder identificar las anormalidades.

Una de las características neonatales importantes del tórax es que su diámetro anteroposterior es casi igual a su diámetro transverso, lo que le confiere su característica configuración cilíndrica, ambos pulmones deben tener una aeración simétrica y deben tener una radiolucencia uniforme minutos después del nacimiento.

Las clavículas deben estar proyectadas sobre el primer arco costal y el diafragma debe ser una silueta cóncava proyectada sobre el 6to arco costal anterior o el 8avo costal posterior.

El corazón y los grandes vasos son evaluados con mayor detalle en el ecocardiograma, no obstante, la radiografía de tórax puede identificar el tamaño del corazón, la presencia de la silueta tímica que no debe confundirse con un aumento de volumen del mediastino en esta edad, y que se ve en la radiografía de tórax como una imagen hiperdensa que se extiende por debajo del borde inferior de la tiroides y hasta el borde superior de la silueta cardiaca, puede ser asimétrico y visualizarse más de un lado que del otro, se puede tomar una proyección lateral de tórax para visualizar al timo en una posición anterior y superior a la silueta cardiaca es una estructura que también se puede visualizar por ultrasonido, tomografía y resonancia magnética como una estructura homogénea y se debe poner atención si no se visualiza la silueta tímica debido a que algunas patologías que generen estrés pueden hacer que involucione.

La silueta cardiaca está conformada por el perfil derecho que lo forma, la aurícula derecha y el perfil izquierdo que lo forma, el ventrículo ipsilateral, la parte superior de la silueta está conformada por el timo que también enmascara al arco aórtico.

La tráquea que en la radiografía de adultos debe estar central, en los neonatos, debido a su flexibilidad, puede estar discretamente desviada a la derecha o izquierda del tórax, según los movimientos de la cabeza del paciente, sin que esto represente una patología, de igual manera se debe tener cuidado con los pliegues cutáneos que pueden simular imágenes lineares en el parénquima pulmonar, pero que si las seguimos con cuidado se extienden por fuera del tórax y sobrepasan la líneas del diafragma hacia el abdomen.

Estructuras óseas

Se debe ver la columna torácica en donde aún no se verá fusión de los arcos vertebrales y una imagen radiolúcida central que no debe confundirse con hemivertebras (Figura 22).

EL TÓRAX NEONATAL EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS ¿QUÉ DEBE SABER EL MÉDICO ESPECIALISTA?

Los pacientes que se encuentran en la terapias neonatales pueden presentar en la imagen radiológica objetos externos que no deben confundirse con una entidad patológica; por ejemplo, se puede identificar la cánula endotraqueal como un tubo con marcadores radioopacos en las paredes que deben estar localizados entre T1-T3.

Una sonda nasogástrica: línea radioopaca que atraviesa el tórax en sentido longitudinal hacia el estómago.
Los tubos utilizados en atresia esofágica cuya función es drenar en forma constante la saliva se ven como una imagen de doble riel.

Se pueden ver catéteres venosos o líneas arteriales umbilicales y ECMO así como la posición adecuada de drenajes del mediastino en la radiografía de tórax para la resolución apropiada de un derrame pleural.



F22 Radiografía de tórax en neonato de características normales.



Además de las enfermedades que causan alteraciones en la respiración neonatal, existe una serie de alteraciones derivadas de la evolución de la tecnología que se utilizan como apoyo respiratorio al neonato, sobre todo en los casos de niños pretérmino, y que sin duda alguna ha disminuido de forma importante la morbimortalidad en estos pacientes, pero que tiene repercusiones en la imagen radiográfica.

En los pacientes que requieren presión positiva continua, que se utiliza en el síndrome de dificultad respiratoria, aumenta de manera evidente el volumen alveolar y la capacidad funcional residual, que pueden ocasionar radiológicamente datos de sobredistensión y redistribución de flujo por un aumento en la resistencia vascular pulmonar.

Los neonatos que por su grado de prematuridad requieren **ventilación continua** por largos periodos, pueden presentar una imagen radiológica de lo que antes se conocía como **barotrauma** por presiones elevadas constantes y que en la actualidad se denomina como *volutrauma* debido a que las investigaciones recientes muestran que estas lesiones pulmonares (edema lesión epitelial y lesión hialina) están presentes con altos pero no con bajos volúmenes de presión administrada a los pacientes, radiológicamente esto se traduce como un neumotórax.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

Ocurre en neonatos cuyos pulmones no se han desarrollado todavía por completo, La mayoría de los casos se observa en bebés nacidos antes de 37 semanas. Cuanto menos desarrollados estén los pulmones, mayor será la probabilidad de presentar el síndrome de dificultad respiratoria neonatal después de nacer. El problema es poco frecuente en bebés nacidos a término. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) se produce por déficit del factor tensoactivo (que se produce en las células tipo II de los alveolos pulmonares) en la fase aire líquido en el alveolo pulmonar, lo cual ocasiona un aumento en la tensión superficial que hace más propenso al alveolo al colapso durante la fase de espiración, disminuyendo la distensibilidad pulmonar y la capacidad funcional residual con alteración en el intercambio gaseoso.

Existen también algunos factores que pueden incrementar el riesgo de presentar el SDR como: antecedentes familiares de un hermano o hermana que lo presentaron, diabetes materna, parto por cesárea o inducción del parto antes de que el bebé esté a término, problemas del parto que reducen la circulación al bebé, embarazo múltiple (gemelos o más), trabajo de parto rápido. Clínicamente los pacientes presentan cianosis, periodos de apnea, quejido respiratorio, aleteo nasal, respiración rápida y poco profunda, dificultad respiratoria, retracción de los músculos del tórax con la respiración, disminución del gasto urinario. (Para mayor información ver capítulo de síndrome de dificultad respiratoria).

La placa radiográfica de estos pacientes puede mostrar diversas imágenes que permiten orientar al médico al diagnóstico y que además, según se agrava la patología, pueden ir apareciendo en la imagen radiológica, la primera fase muestra radioopacidad acentuada.

Si el paciente empeora clínicamente se puede visualizar en la imagen radiográfica una imagen de *vidrio despulido* que es consecuencia de un infiltrado granular fino que permite la visualización de los bronquiolos terminales distendidos y de los conductos alveolares secundarios por atelectasia alveolar generalizada.

La evidencia de *broncograma* aéreo, que tiene la característica de extenderse hacia las porciones más distales del pulmón en la radiografía, habla de una fase más grave clínicamente de estos pacientes por colapso alveolar progresivo (Figura 23).

Debido al tratamiento que reciben estos pacientes se debe tomar en cuenta que el *barotrauma* puede presentarse como una complicación en ello y también se puede tener complicaciones a largo plazo en el desarrollo óptimo de los pulmones o en otros órganos y sistemas como en el cerebro (hemorragias o retraso en el desarrollo) a nivel ocular, retinopatía del prematuro

TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO (TTRN)

La taquipnea transitoria es un trastorno respiratorio que se observa poco después del parto en bebés que nacen cerca del término o a término. En general durante las primeras 6 horas después del nacimiento.

Transitorio significa que dura poco (por lo general menos de 24 horas). Taquipnea significa respiración rápida (la mayoría de los recién nacidos normales tienen entre 40 y 60 respiraciones por minuto).
El antecedente de parto por cesárea es importante para la presentación de esta afección, ya que no existe compresión de la caja torácica al momento del nacimiento aunado a un esfuerzo respiratorio deficiente.



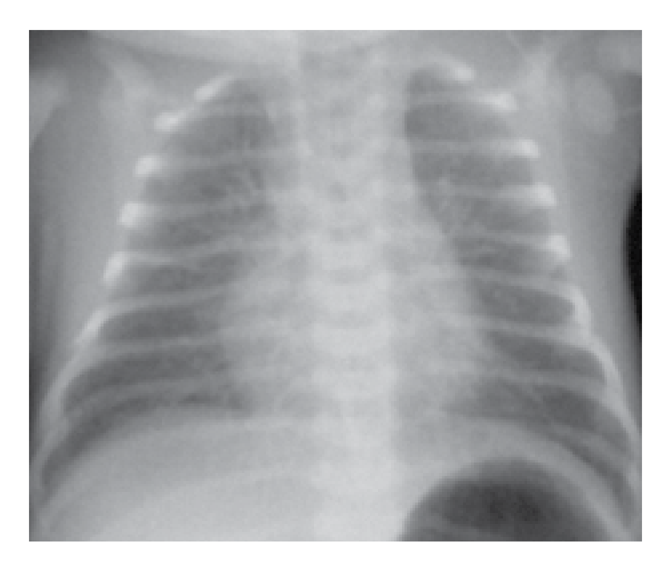
F23 Radiografía de tórax. Infiltrado granular fino bilateral de predominio apical con presencia de broncograma aéreo izquierdo.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por taquipnea, quejido espiratorio leve, retracción torácica y menos frecuente la presencia de cianosis. Inicialmente se puede confundir con SDR pero los síntomas son muy leves y por lo general ceden en menos de 72 horas.

Radiológicamente se puede observar congestión parahiliar simétrica, radioopacidad generalizada, en ocasiones cardiomegalia leve, y un discreto engrosamiento de cisuras de predominio en el lado derecho, en ocasiones se observa un discreto derrame pleural (Figura 24).

SÍNDROME DE ASPIRACIÓN DE MECONIO (SAM)

Esta condición ocurre cuando el recién nacido aspira una mezcla de meconio y líquido amniótico hacia los pulmones cerca del momento del parto. Esta patología se produce generalmente en recién nacidos postérmino y se refiere a la aspiración de líquido amniótico con



F24 Radiografía de tórax de recién nacido a término con síndrome de dificultad respiratoria, nacido por cesárea, se observa congestión parahiliar simétrica y cardiomegalia.


contenido

meconio a la vía aérea distal y a los alveolos pulmonares, por las características del líquido aspirado esta condición es grave y ocurre cuando el feto está con sufrimiento fetal. Y algunas condiciones como *envejecimiento* de la placenta si el embarazo se pasa de la fecha prevista para el parto, disminución del oxígeno al bebé mientras está todavía en el útero, diabetes en la madre gestante, parto difícil o trabajo de parto prolongado, hipertensión arterial en la madre gestante.

El meconio en la vía aérea condiciona un aumento en la resistencia y la ventilación alveolar. Y en algunos casos las partículas del meconio pueden obstruir al hacer un mecanismo de válvula a nivel alveolar provoca sobredistensión a este nivel, que puede llegar hasta el neumotórax o neumomediastino.

Como los bebés no pueden respirar al momento del nacimiento presentan cianosis, dificultad para respirar (el neonato necesita hacer un esfuerzo para poder respirar), paro respiratorio o respiración acelerada y flacidez.

Se tendrán patrones radiológicos pulmonares distintos con base en la cantidad de meconio aspirado. En los casos leves la radiografía puede ser normal, pero en general se encuentran zonas de condensaciones alveolares bilaterales que alternan con zonas de sobredistensión pulmonar. Pueden existir infiltrados nodulares bilaterales que indican atelectasia alveolar (Figura 25). En el Cuadro 16 se presenta la comparación entre SDR, TTN y SAM en edad de gestación, factor desencadenante y hallazgos radiográficos.

NEUMONÍA NEONATAL

Se debe sospechar un cuadro neumónico en neonatos que presentan dificultad respiratoria grave durante las primeras 48 horas de vida extrauterina y que además presenten alteraciones metabólicas o un cuadro infeccioso generalizado.



F25 Radiografía de tórax muestra condensación alveolar con broncograma aéreo de predominio derecho, horizontalización de arcos costales por sobredistensión pulmonar en RN postérmino de 42 semanas de edad de gestación.

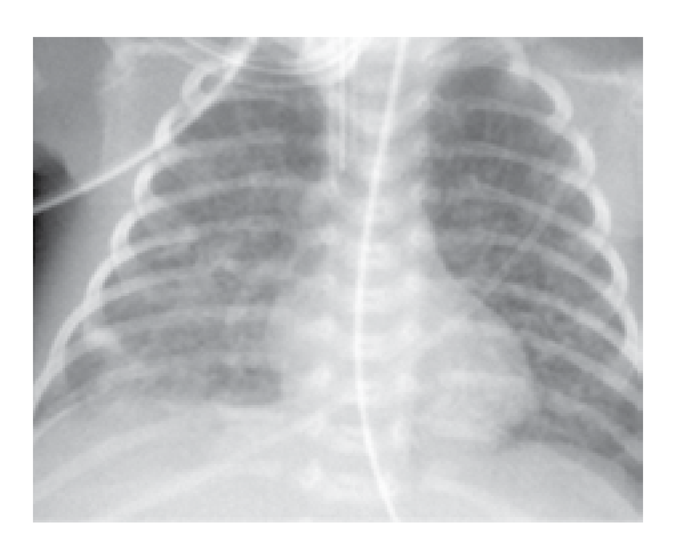
El mecanismo de infección al neonato se presenta cuando algunos de los siguientes microorganismos involucrados se encuentran colonizando la vagina materna y se llega a presentar una rotura prematura de membranas, estreptococo del grupo B (*Streptoccoccus agalactie*), bacilos gramnegativos (*Escherichia coli, Klebsiella y psedudomonas*) *Listerias, Chlamydia trachomatis y Candida albicans*). La clínica dependerá de la gravedad que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave con gran compromiso en intercambio gaseoso.

La radiografía de tórax puede mostrar: nódulos difusos pequeños, infiltrados gruesos dispuestos en forma de placas, lesiones difusas, lesiones parahiliares intersticiales (Figura 26), que pueden complicarse al formar neumatoceles o zonas de necrosis.

Cuadro 16

Comparación de edad de gestación, factor desencadenante y hallazgos radiográficos en síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria neonatal y síndrome de aspiración de líquido meconial

	SDR	TTRN	SAM
Edad	Pretérmino	Término	Postérmino
Desencadenante	Deficiencia de surfactante	Cesárea	Aspiración líquido amniótico meconial
Radiografía	*Vidrio despulido* Broncograma aéreo	Congestión parahiliar bilateral Radioopacidad generalizada	Condensación alveolar bilateral y sobredistensión pulmonar



F26 Radiografía de RN con infiltrado retículo nodular fino bilateral simétrico con neumonía por estreptococo grupo B.

NEUMOTÓRAX

Esta entidad traduce la presencia de aire extraalveolar en el espacio pleural, generalmente se asocia con pacientes con ventilación mecánica, que presentan deterioro respiratorio súbito, a la auscultación existe una importante disminución de los ruidos respiratorios con desplazamiento del latido cardiaco hacia el lado contrario del neumotórax y la radiografía muestra un aumento de la radiolucidez del hemitórax afectado (Figura 27A y 27B).

ENFISEMA INTERSTICIAL PULMONAR

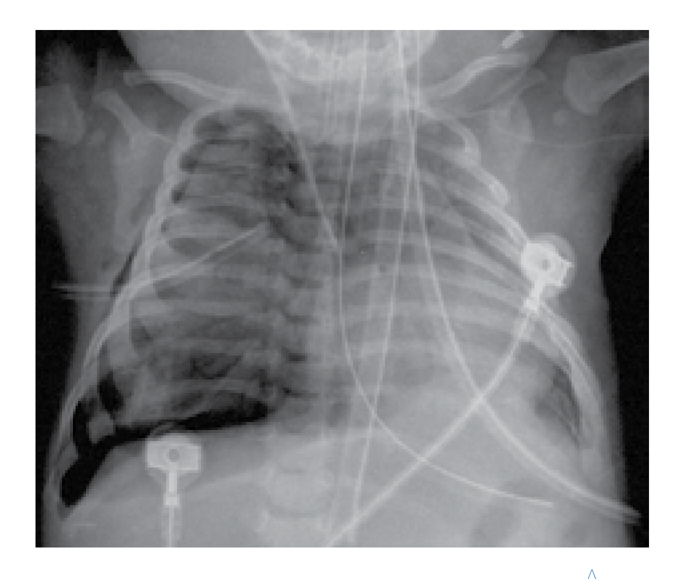
Es característico del recién nacido pretérmino con un alto grado de inmadurez que cursa con síndrome de dificultad respiratoria y recibe ventilación mecánica. De manera radiológica presentan múltiples imágenes serpentiginosas de burbujas alrededor de las vainas broncovasculares, como resultado del acúmulo de aire en el intersticio (Figura 28).

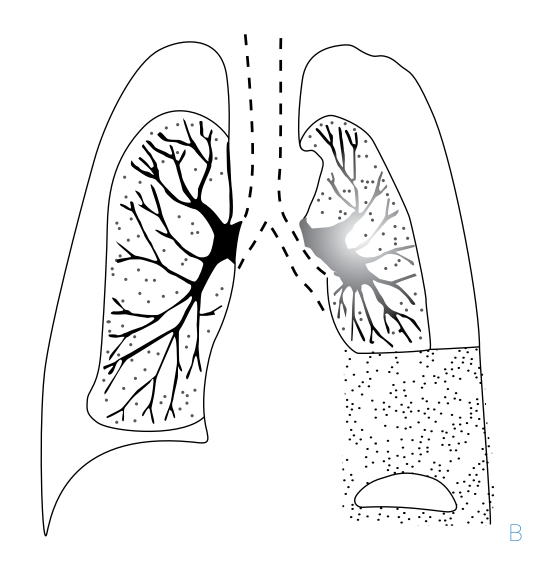
El aire debe estar localizado dentro de los alveolos, cuando éste sale de los mismos hacia el mediastino o el pericardio hacen imágenes radiológicas muy características (Figura 29).

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Bronco se refiere a los bronquios (los conductos a través de los cuales llega a los pulmones el oxígeno que respiramos). *Pulmonar* se refiere a los diminutos sacos de aire (alveolos pulmonares), donde se produce el intercambio entre oxígeno y dióxido de carbono. Se entiende por *displasia* a los cambios anómalos que tienen lugar en la estructura y organización de un grupo de células. En la actualidad por la mayor supervivencia de recién nacidos prematuros de menor edad de gestación, se ha dividido la displasia broncopulmonar en: clásica y nueva dependiendo de edad de gestación > 32 o < 32 semanas, res-

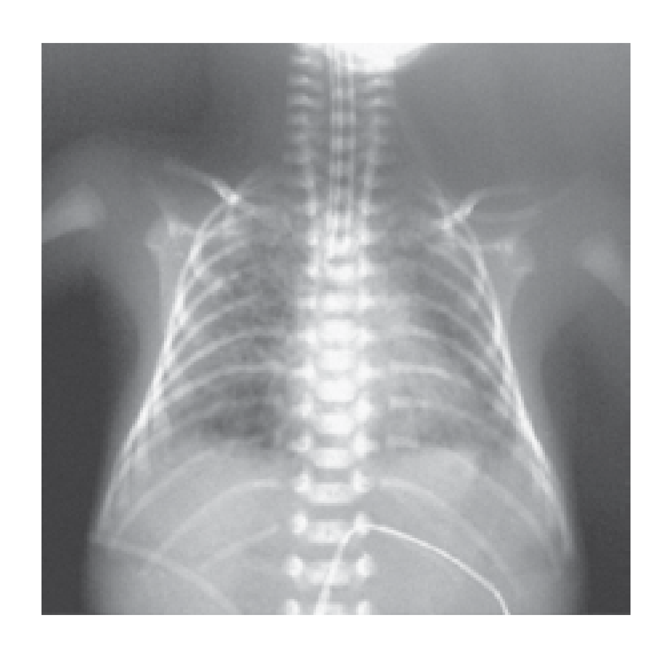






F27 Muestra aumento de la radiolucidez del hemitórax afectado.

pectivamente. La clásica se caracteriza por cambios por lesión de la vía aérea, inflamación y fibrosis del parénquima pulmonar y la nueva, por menos fibrosis, vía aérea gruesa y fina libre de metaplasia epitelial, hipertrofia del músculo liso, alveolos más grandes (interferencia con la alveologénesis), menor desarrollo vascular pulmonar.



F28 Múltiples imágenes quisticas redondeadas alrededor de los trayectos borncovasculares bilateralmente.

En 1967 Northway, describió la displasia broncopulmonar (DBP) desde el punto de vista radiológico en cuatro estadios: I. Imágenes reticulares granulares finas similares a las del SDR; II. Opacidad difusa con aumento de la densidad y volúmenes pulmonares normales a bajos; III. Densidades estriadas hiperclaridades bulosas o imágenes quísticas en ambos pulmones alternadas con imágenes densas e hiperinsulfación temprana; IV. Hiperinsuflación marcada con áreas mayores de hiperclaridad combinadas con densidades estriadas gruesas. Cardiomegalia secundaria con datos de edema pulmonar. (Para mayor información ver capítulo de Displasia broncopulmonar).

En general son recién nacidos prematuros gravemente enfermos que han recibido altos niveles de oxígeno durante largos periodos o que han estado conectados a un respirador, con volúmenes pulmonares elevados, que desencadenan una cascada inflamatoria, complicados con procesos infecciosos (Figura 30).



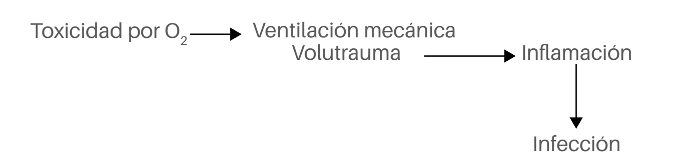
F29 Radiografía de tórax con presencia de aire en pericardio.

Las radiografías de tórax pueden ayudar a hacer el diagnóstico al tener un espectro amplio de las alteraciones: atelectasias migratorias, imágenes quísticas, cambios enfisematosos, hiperinsuflación pulmonar.
El diagnóstico diferencial debe hacerse con el síndrome Mikity Wilson que también se presenta en niños pretérmino que desarrollan enfisema a los pocos días de vida extrauterina y que recibieron apoyo ventilatorio y de oxígeno.

Se puede utilizar la tomografía computarizada para dar seguimiento a estos pacientes, quienes mostrarán un patrón pulmonar en mosaico con zonas de baja atenuación y atrapamiento aéreo en la fase espiratoria con engrosamiento de la pared bronquial y opacidades triangulares subpleurales. La Figura 31A y 31B es un ejemplo de una DBP grave en femenino de 3 meses de edad.

OTROS MÉTODOS DE IMAGEN PARA VALORAR EL PULMÓN NEONATAL

Con la rápida evolución tecnológica se tienen al alcance una gran cantidad de auxiliares de diag-



F30 Diagrama de mecanismos de daño pulmonar.

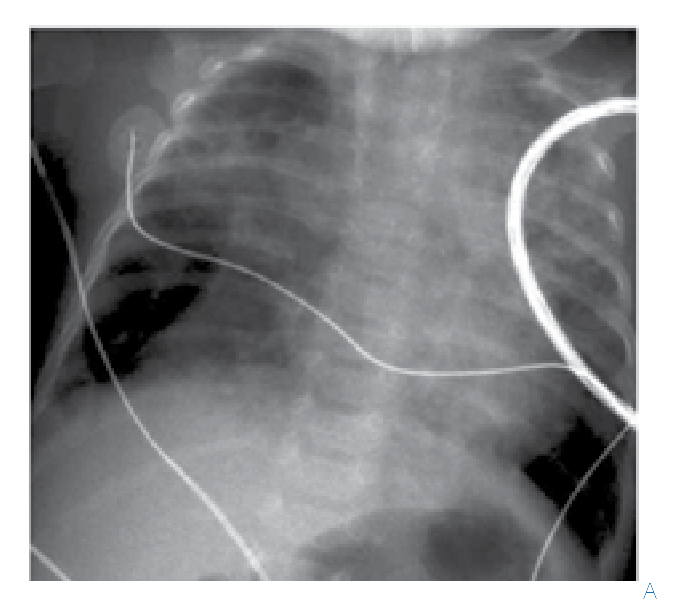
nóstico, que pueden ayudar en etapas tempranas al nacido con dificultad respiratoria para obtener un diagnóstico temprano. Sin duda la radiografía simple, como ya se trató en el capítulo, es la herramienta más valiosa para estos pacientes, ya que no reciben mucha radiación, es económica y tecnológicamente accesible en todas las unidades de cuidados intensivo neonatales.

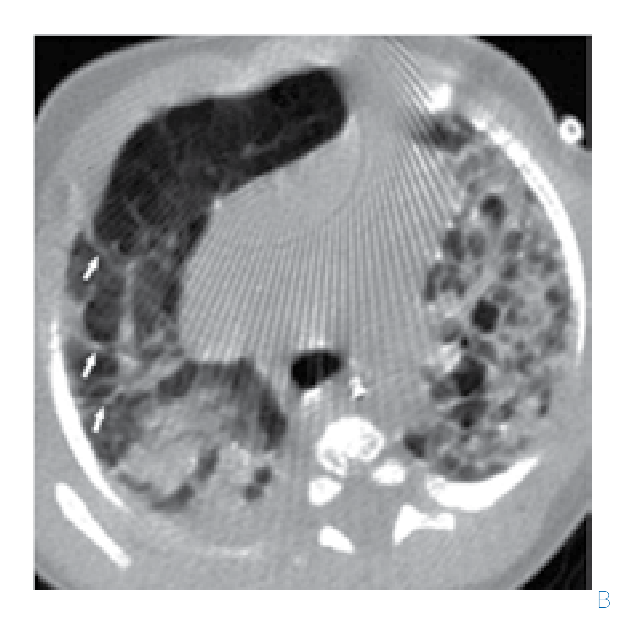
Estudios como la tomografía computarizada, el ultrasonido y la resonancia magnética quedan muy limitados en este grupo de edad con insuficiencia respiratoria, puesto que prácticamente quedan reservados ante la presencia de complicaciones crónicas de las patologías que se han descrito en este capítulo.

El ultrasonido es un método de imagen que no utiliza radiación ionizante, es portátil, accesible y relativamente económico, lamentablemente no sirve para visualizar el parénquima pulmonar, pero sí puede ayudar ante la sospecha de derrames pleurales, valoración del timo, además de que puede visualizar áreas aledañas a la cavidad torácica, como abdomen o cuello, en busca de crecimientos ganglionares o viscerales a estos niveles que ayuden a complementar el diagnóstico de la patología torácica. El ultrasonido tiene la desventaja de ser operador dependiente, por lo que debe ser sólo utilizado por radiólogos certificados expertos en el manejo de dichos equipos.

La tomografía computarizada es un método diagnóstico que utiliza radiación ionizante, y en el paciente en


contenido


A


B

F31 **A** Radiografía de tórax con aireación heterógenea y zonas de opacidad que alternan con zonas de radiolucencia quísticas.
B Tomografía del mismo paciente que muestra patrón en mosaico con zonas. Lóbulo superior derecho con atrapamiento de aire. Bandas fibróticas subpleurales (flechas). Atelectasia subsegmentaria posterior. Opacidades reticulares gruesas en lado izquierdo.
(Tomado de pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/rg.254055019).

edad neonatal está limitado justamente por la gran dosis de radiación que se requiere para obtener dichos estudios.

Para dar una idea acerca de la cantidad de radiación que recibe un neonato al realizarle una tomografía de tórax ésta equivaldría a la toma de alrededor de 150 radiografías de tórax convencionales, por lo que se debe ser muy cuidadoso en términos de dosis de radiación para estos neonatos y reservar dicho estudio para complicaciones tardías como empiemas, seguimiento de fibrosis pulmonar, o cuando la sospecha clínica es de una masa tumoral pulmonar o mediastinal, que en el neonato no es frecuente.

La resonancia magnética es un método de imagen que no usa radiación ionizante; sin embargo, no sirve para la valoración del parénquima pulmonar; en algunas casos como en las masas mediastinales puede ser de ayuda para la valoración de la función cardiaca, no obstante, es un estudio caro donde el paciente requiere sedación, por lo que en los neonatos se prefieren otros métodos diagnósticos antes que la resonancia magnética.

Referencias

FORMACIÓN DEL LÍQUIDO PULMONAR FETAL Y SU REMOCIÓN AL NACIMIENTO

1. Velázquez-Quintana N, Ávila-Reyes R. Formación del líquido pulmonar fetal y su remoción al nacimiento. En: Villanueva García D, Masud Yunes-Zárraga JL. PAC Neonatología-1, Libro 3. Insuficiencia respiratoria neonatal. México: Intersistemas; 2003:147-9.
2. Liu H, Wintour EM. Aquaporins in development – A review. Reprod Biol Endocrinol. 2005;3:18.
3. Islas-Domínguez LP. Líquido pulmonar fetal. Rev Med Hosp Gen Mex. 2006;69:221-5.
4. Iñiguez F. Sánchez I. Desarrollo pulmonar. Neumología Pediátrica. 2008;3:148-55.
5. Baquero-Latorre HM, Galindo-López JH. Respiración y circulación fetal y neonatal. Fenómenos de adaptabilidad. Programa de educación continua en Pediatría. Sociedad Colombiana de Pediatría. 2006; Año 5 Módulo 1: 5-15.
6. Atasay B, Ergun H, Okulu E, Akın IM, Arsan S. The association between cord hormones and transient tachypnea of newborn in late preterm and term neonates who were delivered by cesarean section. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26:877–80.

PRINCIPIOS DE FISIOLOGÍA Y MECÁNICA DE LA RESPIRACIÓN

1. Keszler M, Abubakar K. Physiologic principles. En: Goldsmith JP, Karotkin EH. Assisted ventilation of the neonate. 5a ed. St. Luis: Elsevier; 2011:19-46.
2. Bhutani VK, Benitz WE. Pulmonary function and graphics. En: Goldsmith JP, Karotkin EH, eds. Assisted ventilation of the neonate. 5a ed. St. Luis: Elsevier; 2011:306-20.
3. Hooper SB, te Pas AB, Lewis RA, Morley CJ. Establishing Functional Residual Capacity at Birth. NeoReviews. 2010;11:474-83.
4. Salvo V, Lista G, Lupo E, Ricotti A, Zimmermann J, Gavilanes AW, et al. Noninvasive Ventilation Strategies for Early Treatment of RDS in Preterm Infants: An RCT. Pediatrics. 2015;135:444-51.
5. Keszler M. Update on Mechanical Ventilatory Strategies. NeoReviews. 2013;14:e237-51.
6. Saugstad OD. Delivery Room Management of Term and Preterm Newly Born Infants. Neonatology. 2015;107:365-71.
7. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. Pediatrics. 2014;133:171-4.
8. Sola A. Oxygen Saturation in the Newborn and the Importance of Avoiding Hyperoxia-Induced Damage. NeoReviews. 2015;16:e393-405.
9. Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, Carlo WA, Gantz MG, Walsh MC, et al. Neuro developmental Outcomes in the Early CPAP and Pulse Oximetry Trial. N Engl J Med. 2012;367:2495-504.
10. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. Neonatology. 2010;97:402–17.
11. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010;362:1970–9.
12. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. Neonatology 2014;105:55-63.
13. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics. 2014;133:156–63.
14. Korones S. Complications. En: Goldsmith JP, Karotkin EH. Assisted ventilation of the neonate. 5a ed. St. Luis: Elsevier; 2011:389-425.
15. Hartnett ME, Penn SJ. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. N Engl J Med. 2012;367:2515-26.
16. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. J Pediatr. 2011;159:720-5.
17. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone Treatment after the First Week of Life for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review Neonatology. 2010;98:289–96.
18. Bidegain M, Younge N. Comfort Care vs Palliative Care: Is There a Difference in Neonates? NeoReviews. 2015;16:e333-9.
19. American Academy of Pediatrics. Section on Hospice and Palliative Medicine and Committee on Hospital Care. Pediatric Palliative Care and Hospice Care Commitments, Guidelines, and Recommendations. Pediatrics. 2013;132:967-72.


contenido

TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO

1. Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. Semin Fetal Neonatal Med 2012;17:126-31.
2. Bassil LK, Shah SP, Shah V, Ye YX, Lee SK, Jefferies AL, et al. Impact of late preterm and early term infants on Canadian Neonatal Intensive Care Units. Am J Perinatol 2014;31:269–78.
3. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. Clin Perinatol 2013;40:601–10.
4. Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient tachypnea of the newborn. Pediatr Rev. 2008;29:e59-65.
5. Stockx EM, Pfister RE, Kyriakides MA, Brodecky V, Berger PJ. Expulsion of liquid from the fetal lung during labour in sheep. Respir Physiol Neurobiol. 2007;157:403–10.
6. Elias N, O'Brodovich H. Clearance of Fluid From Airspaces of Newborns and Infants. NeoReviews. 2006;7:e88-94.
7. te Pas AB, Davis PG, Hooper SB, Morley CJ. From liquid to air: breathing after birth. J Pediatr. 2008;152:607–11.
8. Hooper SB, te Pas AB, Lewis RA, Morley CJ. Establishing Functional Residual Capacity at Birth. NeoReviews. 2010;11:474-83.
9. Silasi M, Coonrod DV, Kim M, Drachman D. Transient Tachypnea of the Newborn: Is Labor Prior to Cesarean Delivery Protective? Am J Perinatol. 2010;27:797-802.
10. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. BMJ. 2008;336:85-7.
11. Ramachandrappa A, Jain L. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. Clin Perinatol 2008;35:373-93.
12. Omaygenc O, Dogu T, Omaygenc MO, Ozmen F, Guler B, et al. Type of anesthesia affects neonatal wellbeing and frequency of transient tachypnea in elective cesarean sections. J Maternal Fetal Neonat Med. 2015;28:568-72.
13. Yurdakok M, Ozek E. Transient tachypnea of the newborn: the treatment strategies. Curr Pharm Des 2012;18:3046-9.
14. Palafox H, Villanueva GD. Evaluación radiológica del tórax del recién nacido. En: Villanueva García D, Masud Yunes-Zárraga JL. PAC Neonatología-1, Libro 3. Insuficiencia respiratoria neonatal. México: Intersistemas; 2003:215-24.
15. Raimondi F, Cattarossi L, Copetti R. Point-of-Care Chest Ultrasound in the Neonatal Intensive Care Unit: An Italian Perspective. NeoReviews. 2014;15:e2-6.
16. Saugstad OD. Delivery Room Management of Term and Preterm Newly Born Infants. Neonatology. 2015;107:365–71.
17. Stroustrup A, Trasande L, Holzman IR. Randomized Controlled Trial of Restrictive Fluid Management in Transient Tachypnea of the Newborn. J Pediatr. 2012;160:38-43.
18. Alkan S, Ozer AE, Ilhan O, Sutcuoglu S, Tatli M. Surfactant treatment for neonatal respiratory disorders other than respiratory distress síndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28:131–3.
19. Lewis V, Whitelaw A. Furosemide for transient tachypnea of the newborn. Cochrane Database Syst Rev. 2002;1:CD003064.
20. Kao B, Stewart de Ramirez SA, Belfort MB, Hansen A. Inhaled epinephrine for the treatment of transient tachypnea of the newborn. J Perinatol. 2008;28:205-10.
21. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I, Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. BMJ. 2005;331:662–7.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? Lancet. 2005;365:891-900.
2. Zupan J. Perinatal Mortality in Developing Countries. N Eng J Med. 2005:352:2047-8.
3. EuroNeoStat Annual Report for Very Low Gestational Age Infants 2010. The ENS Project. Hospital de Cruces, Unidad Neonatal 5-D, Plaza de Cruces s/n, 48903 Barakaldo, Spain. Info. euroneonet@euskalnet.net.
4. Jobe AH. Pharmacology Review. Why Surfactant Works for Respiratory Distress Syndrome. NeoReviews. 2006;7:e95-106.
5. Johnson A, Townshend P, Yudkin P, Bull D, Wilkinson AR. Functional abilities at age 4 years of children born before 29 weeks gestation. BMJ. 1993;306:1715-8.
6. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et al. European consensus guidelines on the management of neonatal distress sindrome in preterm infants - 2013 update. Neonatology. 2013;103:353-68.
7. Clements JA, Avery ME. Lung Surfactant and Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:S59-61.
8. Rodriguez JR. Management of Respiratory Distress Syndrome: An Update. Respir Care. 2003;48:279–86.
9. Villanueva GD. Enfermedades pulmonares agudas. En: Ballesteros del Olmo JC, Villanueva García D, Castro MJ, Cruz Castelazo MC, Delgadillo Avendaño JM, Estrada Flores JV. PAC Pediatría-V. Libro 11. Enfermedades pulmonares en el recién nacido. México: Intersistemas; 2007:690-5.
10. Pérez-Rodríguez J, Elorza D. Dificultad respiratoria en el recién nacido. An Pediatr Contin. 2003;1:57-66.
11. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972;50:515-25.
12. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. JAMA. 1995;273:413-8.
13. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Obstet Gynecol. 2001;98:144-50.
14. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Sys Rev. 2000:CD000065.
15. Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90:719–27.
16. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? Am J Obstet Gynecol. 2009;200;448-57.
17. Crowther CA, Alfirevic Z, Haslam RR. Hormona liberadora de tirotrofina añadida al tratamiento con corticosteroides en mujeres con riesgo de parto prematuro para prevenir la enfermedad respiratoria neonatal. Biblioteca Cochrane Plus: Revisión Cochrane traducida [en linea] 2005.
18. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;347:f5980.
19. Fischer HS, Bührer C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. Pediatrics. 2013;132:e1351–60.
20. Clements JA. Avery ME. Lung Surfactant and Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med.1998;157:S59-61.
21. Moya F, Maturana A. Animal-derived surfactants versus past and current synthetic surfactants: current status. Clin Perinatol. 2007;34:145-77.
22. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2001:CD000144.
23. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K, North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Am J Perinatol. 2004;21:109–19.
24. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkotter E, Roll C, Hanssler L et al. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995;72:F8–13.
25. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2011;128:e1588–95.
26. Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007;CD006069.
27. Walther FJ, Waring AJ, Sherman MA, Zasadzinski JA, Gordon LM. Hydrophobic surfactant proteins and their analogues. Neonatology. 2007;91:303–10.
28. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chouc IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. J Pediatr. 2010;156:537–41.
29. Rojas-Reyes MJ, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2012 Mar 14;3:CD000510. DOI: 10.1002/14551858.CD00510.pub2.
30. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD003063.
31. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. N Engl J Med. 1994;331:1051–5.
32. Gopel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. German Neonatal Network: Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2011;378:1627–34.
33. Dargaville PA. Innovation in surfactant therapy I: surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. Neonatology. 2012;101:326–36.
34. Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. Neonatology. 2012;101:337–44.
35. Jobe Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD008310.
36. Soll R, Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD000141.
37. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. Pediatrics. 1992;89:13–20.
38. Carnielli VP, Zimmermann LJ, Hamvas A, Cogo PE. Pulmonary surfactant kinetics of the newborn infant: novel insights from studies with stable isotopes. J Perinatol. 2009;29(suppl 2):S29–37.
39. Dani C, Corsini I, Bertini G, Pratesi S, Barp J, Rubaltelli FF. Multiple INSURE procedures in extremely preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24:1427–31.



MORBILIDAD RESPIRATORIA DEL PRETÉRMINO TARDÍO

1. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. Clin Perinato.l 2013;40:601–10.
2. Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17:126-31.
3. Raju TN. Moderately preterm, late preterm and early term infants: Research needs. Clin Perinatol. 2013;40:791–7.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379:2162-72.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health. 2013;10 (Suppl 1):S2.
6. Bassil LK, Shah SP, Shah V, Ye YX, Shoo M, Jefferies AL, et al. Impact of late preterm and early term infants on Canadian Neonatal Intensive Care Units. Am J Perinatol. 2014;31:269–78.
7. Polin AR, Carlo AW, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics. 2014;133;156-63.
8. Tan K, Lai NM, Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012;:CD008155.
9. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2014 Dec 14;12:CD002054.
10. Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Diseases. Treatment of severe meconium aspiration with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial. Acta Paediatr. 2005;94:896–902.
11. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: Mechanisms and treatment. Sem Perinatol. 2014;3:878-91.
12. Goel A, Nangia S, Saili A, Garg A, Sharma S, Randhawa S. Role of prophylactic antibiotics in neonates born through meconium-stained amniotic fluid (MSAF)—a randomized controlled trial. Eur J Pediat. 2015;174:237–43.
13. Schmidt B, Anderson JP, Doyle WL, Dewey D, Grunau ER, Asztalos EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. JAMA. 2012;307:275-82.
14. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010;:CD000140.
15. Schmidt B, Anderson JP, Doyle WL, Dewey D, Grunau ER, Asztalos E, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2007;357:1893-902.
16. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. Eur J Pediatr. 2011;170:1097–105.
17. Davis GP, Schmidt B, Roberts SR, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial: Benefits May Vary in Subgroups. J Pediatr. 2010;156:382-7.
18. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, Hyatt M, Demmler JC, Lyons RA et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. Pediatrics. 2013;132;e1562-9.
19. Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17:126e-31e.
20. Whyte KR. Neonatal management and safe discharge of late and moderate preterm infants. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17:153e-8e.
21. Saugstad DO. Delivery Room Management of Term and Preterm Newly Born Infants. Neonatology. 2015;107:365–71.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

1. Jain D, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: clinical perspective. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014; 100:134-44.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod. Health. 2013;10(Suppl. 1):S2.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379:2162–72.
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1723–9. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060
5. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. Semin Fetal Neonatal Med. 2009 Dec;14(6):358-66.
6. Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Bronchopulmonary dysplasia: a review. Arch Gynecol Obstet. 2013 Aug;288(2):325-33. doi: 10.1007/s00404-013-2753-8.
7. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia rates. Pediatrics. 2004;114:1305-11.
8. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. [Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications]. An Pediatr (Barc). 2013 ;79:262.e1-6. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.02.003.
9. Cuevas Guaman M, Gien J, Baker CD, Zhang H, Austin ED, Collaco JM. Point Prevalence, Clinical Characteristics, and Treatment Variation for Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Perinatol. 2015 Aug;32(10):960-7. doi: 10.1055/s-0035-1547326.
10. Hernández RL, Téllez CJF, Salinas RV, Zapata-Pallagi JA. Factores de riesgo para desarrollo de displasia broncopulmonar neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología. Bol Med Hosp Inf Mex. 2002;59:461-9.
11. Simpson SJ, Hall GL, Wilson AC. Lung function following very preterm birth in the era of 'new' bronchopulmonary dysplasia. Respirology. 2015 May;20(4):535-40. doi: 10.1111/resp.12503
12. Hilgendorff A, O'Reilly MA. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. Front Med (Lausanne). 2015 Feb 12;2:2. doi: 10.3389/fmed.2015.00002. eCollection 2015
13. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct 17;(4):CD003063.
14. Lacaze-Masmonteil T. That chorioamnionitis is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia–the case against. Paediatr Respir Rev. 2014;15:53-5. doi: 10.1016/j.prrv.2013.09.005.
15. Lardón-Fernández M, Uberos J, Molina-Oya M, Narbona-López E. Epidemiological factors involved in the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth-weight preterm infants. Minerva Pediatr. 2015 Feb 25.
16. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012;97:F8–17.
17. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of Bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2005;116:1353-60.
18. Arthur R. The neonatal chest X-ray. Paediatr Respir Rev. 2001;2:311-23.
19. Toce SS, Farrell PM, Leavit LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia. Am J Dis Child. 1984;138:581-5.
20. Hyödynmaa E, Korhonen P, Ahonen S, Luukkaala T, Tammela O. Frequency and clinical correlates of radiographic patterns of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants by term age. Eur J Pediatr. 2012;171:95-102. doi: 10.1007/s00431-011-1486-6
21. Moya F. Preterm nutrition and the lung. En: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R (eds). Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. World Rev Nutr Diet. Basel: Karger; 2014;110:239–52.
22. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O'Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2011;301:L860–71.
23. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008;1:CD000503.
24. Robinson DT, Carlson SE, Murthy K, Frost B, Li S, Caplan M. Docosahexaenoic and arachidonic acid levels in extremely low birth weight infants with prolonged exposure to intravenous lipids. J Pediatr. 2013;162:56–61.
25. De Meer K, Westerterp KR, Houwen RHJ, Brouwers R, Berger R, Okken A. Total energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with respiratory status. Eur J Pediatr. 1997;156:299–304.
26. Fischer HS, Bührer C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. Pediatrics. 2013;132:e1351-60.
27. Keszler M. Update on mechanical ventilatory strategies. NeoReviews 2013;1:237-51.
28. Dargaville PA, Tingay DG. Lung protective ventilation in extremely preterm infants. J Paediatr Child Health. 2012;48:740-6.
29. Claure N, Bancalari E. Closed-loop control of inspired oxygen in premature infants. Semin Fetal Neonatal Med. 2015;20:198-204.
30. Duman N, Tuzun F, Sutcuoglu S, Yesilirmak CD, Kumral A, Ozkan H. Impact of volume guarantee on synchronized ventilation in preterm infants: a randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2012;38:1358-64.
31. Iyengar A, Davis JM. Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Front Pharmacol 2015 Feb 16;6:12. doi: 10.3389/fphar.2015.00012. eCollection 2015. Review.
32. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD004454.
33. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972;50:515-25.
34. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:1715-22.
35. Ng G, Da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD003214. doi:10.1002/14651858.CD003214.pub2.
36. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. N Engl J Med. 1999;340:1962–8.
37. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2006;354:2112–21.

38. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2007;357:1893-902.
39. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. JAMA. 2012;307:275-82.
40. Segar JL. Neonatal diuretic therapy: furosemide, thiazides, and spironolactone. Clin Perinatol. 2012;39:209-20.
41. O'Reilly M, Thébaud B. Stem cells for the prevention of neonatal lung disease. Neonatology. 2015;107:360-4.
42. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. J Pediatr. 2014;164:966-72.
43. Cherian S, Morris I, Evans J, Kotecha S. Oxygen therapy in preterm infants. Paediatr Respir Rev. 2014;15:135-41. doi: 10.1016/j.prrv.2012.12.003.
44. Giubergia V, Rentería F, Bauer G, González Pena H, Vila F, Giubergia V, et al. [Follow-up of infants with bronchopulmonary dysplasia after NICU discharge: part II: oxygen administration, farmacological treatment and follow-up]. Arch Argent Pediatr. 2013;111:252-8. doi: 10.1590/S0325-00752013000300020
45. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:1033–9.
46. Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S, et al. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in Ureaplasma urealyticum-positive preterm infants. Pediatrics. 2011;128:e1496-501.
47. Ng G, Da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;6:CD003214. doi: 10.1002/14651858.CD003214.
48. Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: examining the evidence. Semin Fetal Neonatal Med. 2008;13:44-52.
49. O'Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013;11:765-73. doi: 10.1111/1440-1681.12068
50. Ronkainen E, Dunder T, Peltoniemi O, Kaukola T, Marttila R, Hallman M. New BPD predicts lung function at school age: Follow-up study and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2015 Jan 14. doi: 10.1002/ppul.23153
51. Resch B. Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants - an Update on Palivizumab Prophylaxis. Open Microbiol J. 2014 Jul 11;8:71-7. doi: 10.2174/1874285801408010071. eCollection 2014

SÍNDROME DE ASPIRACIÓN DE MECONIO

1. Schultz M. The significance of the passage of meconium during labor. Am J Obstet Gynecol. 1925;10:83.
2. Leonard JL. The significance of meconium-stained fluid in cephalic presentation. Obstet Gynecol. 1962;20:320–3.
3. Pop VJ, Kuppens S. Did the classical concept of meconium according to Aristotle induce not only the fetus into sleep, but also us, researchers and clinicians? Early Hum Dev. 2014;90:323-4.
4. Gelfand SL, Fanaroff JM, Walsh MC. Controversies in the treatment of meconium aspiration syndrome. Clin Perinatol. 2004;31:445–52.
5. Scott H, Walker M, Gruslin A. Significance of meconium-stained amniotic fluid in the preterm population. J Perinatol. 2001;21:174–7.
6. Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. Pediatrics. 2006;117:1712–21.
7. Whitfield JM, Charsha DS, Chiruvolu A. Prevention of meconium aspiration syndrome: an update and the Baylor experience. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2009;22:128-31.
8. Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS. Meconium aspiration syndrome: Have we made a difference? Pediatrics. 1990; 85:715-21.
9. Henry JA, Baker RW, Yanowitz TD. The in utero passage of meconium by very low birth weight infants: a marker for adverse outcomes. J Perinatol. 2006;26:125–9.
10. Anwar Z, Butt TK, Anjum F, Kazi MY. Mortality in Meconium Aspiration Syndrome in hospitalized babies. J Coll Physicians Surg Pak. 2011;21:695–9.
11. Sedaghatian MR, Othman L, Hossain MM, Vidyasagar D. Risk of meconium-stained amniotic fluid in different ethnic groups. J Perinatol. 2000;20:257-61.
12. Quintero-Villegas L, Rodriguez-Balderrama I, de la O-Cavazos M. Incidencia y morbimortalidad del recién nacido con síndrome de aspiración de meconio en un hospital de tercer nivel. Medicina Universitaria. 2012;14:205-10.
13. Monen L, Hasaart TH, Kuppens SM. The aetiology of meconium-stained amniotic fluid: Pathologic hypoxia or physiologic foetal ripening? Early Hum Dev. 2014;90:325-8.
14. Miller FC, Read JA. Intrapartum assessment of the postdate fetus. Am J Obstet Gynecol.1981;141:516-20.
15. Ciftçi AO, Tanyel FC. In utero defecation: a new concept. Turk J Pediatr. 1998;40:45–53.
16. Monen L, Hasaart TH, Kuppens SM. The aetiology of meconium-stained amniotic fluid: Pathologic hypoxia or physiologic foetal ripening? Early Hum Dev. 2014;90:325-8.
17. Bhat R, Vidyasagar D. Delivery room management of meconium-stained infant. Clin Perinatol. 2012;39:817-31.
18. Monen L, Kuppens SM, Hasaart TH, Wijnen H, Pop VJ. Maternal thyrotrophin in euthyroid women is related to meconium stained amniotic fluid in women who deliver at or over 41 weeks of gestation. Early Hum Dev. 2014;90:329-32.
19. Sheiner E, Hadar A, Shoham-Vardi I, Hallak M, Katz M, Mazor M. The effect of meconium on perinatal outcome: a prospective analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2002;11:54–9.
20. Ojha RK, Singh SK, Batra S, Sreenivas V, Puliyel JM. Lactate: creatinine ratio in babies with thin meconium staining of amniotic fluid. BMC. Pediatr 2006;6:13.
21. Mokra D, Calkovska A. How to overcome surfactant dysfunction in meconium aspiration syndrome? Respir Physiol Neurobiol. 2013;187:58-63.
22. de Beaufort AJ, Bakker AC, van Tol MJD, Poorthuis BJ, Schrama AJ, Berger HM. Meconium is a source of pro-inflammatory substances and can induce cytokine production in cultured A549 epithelial cells. Pediatric Research. 2003;54:491–5.
23. Mokra D, Mokry J, Tonhajzerova I. Anti-inflammatory treatment of meconium aspiration syndrome: benefits and risks. Respir Physiol Neurobiol. 2013;187:52-7.
24. Rosenfeld CR, Zagariya AM, Liu XT, Willis BC, Fluharty S, Vidyasagar D. Meconium increases type 1 angiotensin II receptor expression and alveolar cell death. Pediatr Res. 2008;63:251-6.
25. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome: An update. Paediatr Clin North Am. 1998;45:511-29.
26. Hiersch L, Melamed N, Rosen H, Peled Y, Wiznitzer A, Yogev Y. New onset of meconium during labor versus primary meconium stained amniotic fluid — is there a difference in pregnancy outcome? J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27:1361-7.
27. Clifford SH. Postmaturity, with placental dysfunction: Clinical syndrome and pathologic findings. J Pediatr. 1954;44:1–13.
28. Mazor M, Furman B, Wiznitzer A, Shoham-Vardi I, Cohen J, Ghezzi F. Maternal and perinatal outcome of patients with preterm labor and meconium-stained amniotic fluid. Obstet Gynecol. 1995;86:830–3.
29. Mazor M, Hershkovitz R, Bashiri A, Maymon E, Schreiber R, Dukler D, et al. Meconium stained amniotic fluid in preterm delivery is an independent risk factor for perinatal complications. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998;81:9–13.
30. Tybulewicz AT, Clegg SK, Fonfé G, Stenson BJ. Preterm meconium staining of the amniotic fluid: associated findings and risk of adverse clinical outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:328–30.
31. Burgess AM, Hutchins GM. Inflammation of the lungs, umbilical cord and placenta associated with meconium passage in utero. Review of 123 autopsied cases. Pathol Res Pract. 1996;192:1121–8.
32. Hayes BC, Cooley S, Donnelly J, Doherty E, Grehan A, Madigan C, et al. The placenta in infants > 36 weeks gestation with neonatal encephalopathy: A case control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2013;98:F233–9.
33. Schrag SJ, Cutland CL, Zell ER, Kuwanda L, Buchmann EJ, Velaphi SC, et al. Risk factors for neonatal sepsis and perinatal death among infants enrolled in the prevention of perinatal sepsis trial. Soweto, South Africa. Pediatr Infent Dis J. 2012;31:821–6.
34. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. Pediatrics. 2000;106:256–63.
35. Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. Cochrane Database Syst Rev. 2010;:CD007772..
36. Hutton EK, Thorpe J. Consequences of meconium stained amniotic fluid: What does the evidence tell us? Early Hum Dev. 2014;90:333-9.
37. Gupta P, Faridi MM, Batra M. Physiological skin manifestations in twins: association with maternal and neonatal factors. Pediatr Dermatol. 2011;28:387–92.
38. Gaffney G, Flavell V, Johnson A, Squier M, Sellers S. Cerebral palsy and neonatal encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1994;70:195–200.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Obstet Gynecol. 2009;114:192-202.
40. Frey HA, Tuuli MG, Shanks AL, Macones GA, Cahill AG. Interpreting Category II Fetal Heart Rate Tracings: Does Meconium Matter? Am J Obstet Gynecol. 2014;211:644.e1-8.
41. Hofmeyr GJ. What (not) to do before delivery? Prevention of fetal meconium release and its consequences. Early Hum Dev. 2009;85:611–5.
42. Hofmeyr GJ, Xu H, Eke AC. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour (review). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 23;1:CD000014.
43. Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, Goldsmith L, Szyld E, Weiss K, et al. Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: results of the multicenter, international collaborative trial. Pediatrics. 2000;105(1 Pt 1):1-7.
44. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Wiswell TE, Aguilar AM, Vivas NI. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicenter randomized controlled trial. Lancet. 2004;14-20;364:597-602.
45. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122:S909–19.


contenido

46. Nangia S, Sunder SS, Tiwari S, Saili A. Role of endotracheal suction on the occurrence of meconium aspiration syndrome (MAS) in non-vigorous meconium stained neonates—a randomized controlled trial. E-PAS 2014;4680.1
47. Chettri S, Adhisivam B, Bhat BV. Endotracheal Suction for Nonvigorous Neonates Born through Meconium Stained Amniotic Fluid: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr. 2015;166:1208-13.
48. Vain NE, Musante GA, Mariani GL. Meconium Stained Newborns: Ethics for Evidence in Resuscitation. J Pediatr. 2015;166:1109-12.
49. Liu WF, Harrington T. Delivery room risk factors for meconium aspiration syndrome. Am J Perinatol. 2002;19:367-78.
50. Narchi H, Kulaylat N. Is gastric lavage needed in neonates with meconium-stained amniotic fluid? Eur J Pediat. 1999;158:315-7.
51. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD002054.
52. Hahn S, Choi HJ, Soll R, Dargaville PA. Lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD003486.
53. Mokra D, Mokry J. Glucocorticoids in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome. Eur J Pediatr. 2011;170:1495-505.
54. Mokra D, Tonhajzerova I, Pistekova H, Visnovcova Z, Mokry J, Drgova A, et al. Short-term cardiovascular effects of selective phosphodiesterase 3 inhibitor olprinone versus non-selective phosphodiesterase inhibitor aminophylline in a meconium-induced acute lung injury. J Physiol Pharmacol. 2013;64:751-9.
55. Yurdakök M. Meconium aspiration syndrome: do we know? Turk J Pediatr. 2011;53:121-9.
56. Goldsmith JP. Continuous positive airway pressure and conventional mechanical ventilation in the treatment of meconium aspiration syndrome. J Perinatol. 2008;28(Suppl 3):S49-55.
57. Sharma S, Clark S, Abubakar K, Keszler M. Tidal Volume Requirement in Mechanically Ventilated Infants with Meconium Aspiration Syndrome. Am J Perinatol. 2015;32:916-9.
58. Villanueva D, Claure N. Ventilación de alta frecuencia. En: Murguía T, Villanueva D, Lara G. Neonatología esencia, arte y praxis. México: Mc Graw Hill; 2011:132-7.
59. Villanueva D. Hipertensión arterial pulmonar. En: Murguía T, Villanueva D, Lara G. Neonatología esencia, arte y praxis. México: Mc Graw Hill; 2011:88-94.
60. Mohamed A, Nasef N, Shah V, McNamara PJ. Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series. Pediatr Crit Care Med. 2014;15:148-54.
61. Basu S, Kumar A, Bhatia BD. Role of antibiotics in meconium aspiration syndrome. Ann Trop Paediatr. 2007;27:107-13.
62. Shankar V, Paul VK, Deorari AK, Singh M. Do neonates with meconium aspiration syndrome require antibiotics? Indian J Pediatr. 1995;62:327-31.
63. Castro MJ. Síndrome de aspiración meconial. En: Murguía T, Villanueva D, Lara G. Neonatología esencia, arte y praxis. México: Mc Graw Hill; 2011:102-5.

SÍNDROME DE FUGA AÉREA EN EL PERIODO NEONATAL

1. Yunes-Zárraga JL, Velásquez-Quintana NI, Villanueva-Salinas J et al. Barotrauma en recién nacidos. Estudio de 81 casos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de Provincia. Bol Med Hosp Infant Mex. 1992;49:250-4.
2. Avila-Reyes R, Yunes-Zárraga JL, Naranjo-Hernández C et al. Volutrauma en recién nacidos con ventilación mecánica convencional. Arch Invest Pediatr Mex. 2000;2:25-28.
3. Troug WE, Golombek SG. Principles of management of respiratory problems. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:618–619.
4. García-Muñoz-Rodrigo F, Diez Recinos AL, Aponte Contreras O, Pérez Matos C, Gutiérrez García L y García Hernández JA. Influencia de la edad gestacional, el tipo de parto y la reanimación en el riesgo de neumotórax en neonatos mayores de 37 semanas. An Pediatr (Barc). 2014;80:138-143
5. Suryawanshi P, Klimek J. Preterm Neonate with Spontaneous Pneumopericardium without any Other Associated Air Leaks. J Clin Diag Res. 2014;8:181-2.
6. Masud Yunes-Zárraga JL, Avila-Reyes R. Síndrome de fuga aérea en el periodo neonatal. en: Villanueva-García D, Yunes-Zárraga JL. PAC - Neonatología-1, Libro 3. Insuficiencia respiratoria neonatal. México: Intersistemas; 2003.183-7.
7. Litmanovitz I, Carlo WA. Expectant Management of Pneumothorax in Ventilated Neonates. Pediatrics 2008;122:e975-e979.
8. Apiliogullari B, Sunam GS, Ceran S, Koc H. Evaluation of Neonatal Pneumothorax. J Intel Med Res. 2011;39:2436-40.
9. Yellanthoor RB, Ramdas V. Frequency and Intensive Care Related Risk Factors of Pneumothorax in Ventilated Neonates. Pulm Med 2014:ID 727323 http://dx.doi.org/10.1155/2014/727323
10. Moriña-Vazquez P, Tristancho-Garzón A. Complicaciones asociadas a la ventilación mecánica. En: Herrera-Carranza M. Ed. Iniciación a la ventilación mecánica. Puntos clave. Edika Med, Barcelona, España. 1997:91-4
11. Klaumburg J, de la Torre FJ, Masclans JR et al. Complicaciones de la ventilación mecánica. En: Ventilación mecánica. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona 1998:269-80.
12. Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Nava G, Joachin-Roy H et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo del barotraumatismo en el neonato. Bol Med Hosp Infant Mex. 1991;48:864-71.
13. Klinger G,Ish-Hurwitz S,Osovsky M,Sirota L,Linder N. Risk factors for pneumothorax in very low birth weight infants. Pediatr Crit Care Med. 2008;9:398-402.
14. Adler SM, Wyszogrodski I. Pneumothorax as a function of gestational age: Clinical and experimental studies. J Pediatr. 1975;87:771-5.
15. Korones Sh. Complications. En: Goldsmith JP, Karotkin EH. Assisted ventilation of the neonate. WB Saunders Co. 3a Ed. 1996:327-52.
16. Flores-Nava G, Coquis-Rioja C, Jurado-Hernández VH. Enfisema pulmonar intersticial en la etapa neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex. 2000;57:432-6.
17. Flores-Nava G, Fajardo-Gutierrez A, Joachin-Roy H. Barotraumatismo en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Bol Med Hosp Infant Mex. 1992;49:101-6.
18. Martínez-Baños A, Segura-Roldán MA, Galicia-Negrete H, et al. Neumoperitoneo masivo secundario a barotrauma en un recién nacido. Bol Med Hosp Infant Mex. 1981;38:627-8.
19. McIntosh N, Becher JC, Cunningham S et al. Clinical Diagnosis of Pneumothorax Is Late: Use Trend Data and Decision Support Might Allow Preclinical Detection. Pediatr Res. 2000;48:408-15.
20. Wung JT. Air leak syndromes. En: Respiratory care for the newborn apractical approach. Taipei: The Society of Neonatology. 2008:149-62.
21. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. Pediatrics. 2002;110 (1 Pt 1):143-51.
22. St John EB, Carlo WA. Respiratory distress syndrome in VLBW infants: changes in management and outcomes observed by the NICHD Neonatal Research Network. Semin Perinatol. 2003;27:288-92.
23. Watkinson M, Tiro I. Events before the diagnosis of a pneumothorax in ventilated neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2001;85:201-3.
24. Palafox-Vázquez H, Villanueva-García D. Evaluación radiológica del tórax en el recién nacido. en: Villanueva-García D, Masud Yunes-Zárraga JL. PAC - Neonatología-1, Libro 3. Insuficiencia respiratoria neonatal. México: Intersistemas; 2003;215-24.
25. McIntosh N. Intensive care monitoring: past, present and future. Clinical Medicine. 2002;2:349-55.
26. Miyahara K, Ichihara T, Watanabe T. Successful use of high frequency oscillatory ventilation for pneumomediastinum. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999;5:49-51
27. Claros AD. Diagnóstico y manejo del barotrauma en ventilación mecánica. En: Herrera-Carranza M. Ed. Iniciación a la ventilación mecánica. Puntos clave. Edika Med, Barcelona, España. 1997:149-52.
28. Eifinger F, Lenze M, Brisken K, Welzing L, Roth B, Koebke J. The anterior to midaxillary line between the 4th or 5th intercostal space (Buelau position) is safe for the use of thoracostomy tubes in preterm and term infants. Paediatr Anaesth. 2009;19:612-7.
29. Joseph LJ, Bromiker R, Toker O, Schimmel MS, Goldberg S, Picard E. Unilateral lung intubation for pulmonary air leak syndrome in neonates: a case series and a review of the literature. Am J Perinatol. 2011;28:151-6.
30. Roberts JS, Bratton SL, Brogan TV. Efficacy and complications of percutaneous pigtail catheters for thoracostomy in pediatric patients. Chest 1998;114(4):1116-21
31. Cates LA. Pigtail catheters used in the treatment of pneumothoraces in the neonate. Adv Neonatal Care. 2009;9:7-16.
32. Arda IS, Gürakan B, Aliefendioğlu D, Tüzün M. Treatment of pneumothorax in newborns: use of venous catheter versus chest tube. Pediatr Int. 2002;44:78-82.
33. Morisot C, Kacet N, Bouchez MC, Rouland V, Dubos JP, Gremillet C, et al. Risk factors for fatal pulmonary interstitial emphysema in neonates. Eur J Pediatr. 1990;149:493-5.
34. Masud Yunes-Zárraga JL. Enfermedad pulmonar crónica. En: Villanueva-García D, Masud Yunes-Zárraga JL. PAC - Neonatología-1 Insuficiencia respiratoria neonatal. Libro 3;2003;175-181.
35. Masud Yunes-Zárraga JL, Ávila-Reyes R, Velázquez-Quintana NI. Displasia broncopulmonar; una enfermedad contemporánea. Bol Med Hosp Infant Méx. 2002;59:504-16.
36. Watanabe M, Momoi N, Sato M, Go H, Inamura T et al. Percutaneous evacuation of diffuse pulmonary interstitial emphisema by lung puncture in a baby with extremely low birth weight: a case report. J Med Case Reports. 2012;6:325.
37. Jeng MJ, Lee YS, Tsao PC, Soong WJ. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. J Chinese Med Assoc. 2012;75:551-559.
38. Rastogi S, Gupta A, Wung JT, Berdon WE. Treatment of giant pulmonary interstitial emphysema by ipsilateral bronchial occlusion with a Swan-Ganz catheter. Pediatr Radiol. 2007;37:1130-4.
39. Dudell GG, Stoll BJ. Respiratory tract disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, ed. En: Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier 2007:750-2.
40. Gourier E, Phan F, Wood C et al. Value and limits of selective bronchial obstruction in neonatal unilateral interstitial emphysema. Arch Pediatr. 1997,4:751-754.
41. Fitzgerald D, Willis D, Usher R et al. Dexamethasone for pulmonary interstitial emphysema in preterm infants. Biol Neonate. 1998;73:34-9.
42. Cochrane National Group. A comparison of volume targeted ventilation modes with traditional pressure limited ventilation modes for newborn babies. 2010;10(11)CD 003666. DOI:10.1002/14651858.CD003666.pub3
43. Yunes-Zárraga JLM, Ávila-Reyes R, Velázquez-Quintana NI, Cruz-Hernández E. Ventilación de alta frecuencia vs ventila-



ción mecánica convencional en el manejo de la enfermedad de membrana hialina grave: estudio preliminar. Bol Med Hosp Infant Méx. 1997;54:268-75.
44. Keszler M, Donn SM, Bucciarelli RL et al. Multicenter controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in new- born infants with pulmonary interstitial emphysema. J Pediatr 1991;119(1 Pt 1):85-93.
45. Sarkar S, Hussein N, Herson V. Fibrin Glue for Persistent Pneumothorax in Neonates. J Perinatol 2003;23:82-4.
46. Fitzgerald D, Willis D, Usher R et al. Dexamethasone for pulmonary interstitial emphysema in preterm infants. Biol Neonate. 1998;73:34-9.

CPAP NEONATAL

1. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. Semin Fetal Neonatal Med. 2015 Apr 2. En prensa.
2. Benson LW, Freedom RM The transitional circulation. En: Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF, editores. Neonatal heart disease. Londres: Springer-Verlag, 1992;149-164.
3. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Pulmonary vascular biology during neonatal transition. Clin Perinatol 1999;26:601-619.
4. Gersony WM, Duc GV, Sinclair JD."PFC" syndrome (persistence of the fetal circulation). Circulation 1969;40(suppl.3):87.
5. Levin DL, Heyman MA, Kitterman JA, Gregory GA, Phibbs RH. Persistent Pulmonary hypertension of the newborn infant. J Pediatr. 1976;89:627-630.
6. Long WA. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn Syndrome (PPHNS). En Long WA. Fetal and Neonatal Cardiology. Saunders Company 1990;51:627-655.
7. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics. 2000;105(1 Pt 1):14-20.
8. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. J Pediatr. 2002;140:306-10.
9. Porta, NFM, Steinhorn RH. Pulmonary Vasodilator Therapy in the NICU: Inhaled Nitric Oxide, Sildenafil, and Other Pulmonary Vasodilating Agents. Clin Perinatol. 2012;39:149–64.
10. Konduri GG. Kim UO. Advances in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Pediatr Clin N Am. 2009;56:579–600
11. Rudolph AM: Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. Circ Res. 1985;57:811-21.
12. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, et al. Role of the Pulmonary Circulation in the Distribution of Human Fetal Cardiac Output During the Second Half of Pregnancy. Circulation. 1996;94:1068-73.
13. Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. Circulation 2001;103:1662-68.
14. Abman HS. Recent Advances in the Pathogenesis and Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Neonatology. 2007;91:283–90.
15. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. Semin Fetal Neonatal Med. 2005;10:177-84.
16. Benson LW, Freedom RM. The transitional circulation. En: Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF, editores. Neonatal heart disease. Londres: Springer-Verlag, 1992;149-64.
17. Hooper SB, Te Pas AB, Lang J, van Vonderen JJ, Roehr CC, Kluckow M, Gill AW, Wallace EM, Polglase GR. Cardiovascular transitionat birth: a physiological sequence. Pediatr Res. 2015;77:608-14.
18. Drummond WH. Persistent pulmonary hypertension in the neonate (Persistent Fetal Circulation Syndrome). Adv Pediatr. 1983;30:61.
19. Dakshinamurti S. Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Paediatr Pulmonol Suppl. 2005;39:492–503.
20. Allen K, Haworth SG. Human postnatal pulmonary arterial remodeling. Ultrastructural studies of smooth muscle cell and connective tissue maturation. Lab Invest. 1998;59:702-9.
21. Greenough A, Khetriwal B. Pulmonary Hypertension in the newborn. Paed Resp Rev. 2005;6:111-6.
22. Lincoln TM, Komalavilas P, Cornwell TL. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic GMP-dependent protein kinase. Hypertension. 1994;23 (6 Pt 2):1141-47.
23. Moncada S, Higgs A. The L-arginine – nitric oxide pathway. N Engl J Med. 1993;329:2002-12.
24. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyc A, et al.. Neonatal pulmonary hypertension-urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl. phosphate synthetase function. N Engl J Med. 2001;344 :1832-8.
25. Hanson KA, Burns F, Rybalkin SD, Miller J, Beavo J, Clarke WR. Developmental changes in lung cGMP phosphodiesterase-5 activity, protein and message. Am J Respir Crit Care Med. 1995;158 :279–88.
26. Somlyo AP, Wu X, Walker LA, Somlyo AV. Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, Kinases and phosphatases. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 1999;134:201-34
27. Lakshminrusimha S, D'Angelis CA, Russell JA, et al. C-type natriuretic peptide system in fetal ovine pulmonary vasculature. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001;281:L361–L368.
28. LeJemtel TH, Scortichini D, Levitt B, Sonnenblick EH. Effects of phosphodiesterase inhibition on skeletal muscle vasculature. Am J Cardiol. 1989;63:27A-30A.
29. Silver PJ, Harris AL, Canniff PC, Lepore RE, Bentley RG, Hamel LT, et al. Phosphodiesterase isozyme inhibition, activation of the cAMP system, and positive inotropy mediated by milrinone in isolated guinea pig cardiac muscle. J Cardiovasc Pharmacol. 1989;13:530- 40.
30. Wynands JE. Amrinone: is it the inotrope of choice? J Cardiothorac Anesth 1989;3(6 Suppl 2):45- 57.
31. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. J Perinatol. 2006;26 Suppl 1:S14-8.
32. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Non steroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics. 2013;131:79–87.
33. Kumar P, Kazzi NJ, Shankran S. Plasma immunoreactive endothelin- 1 concentration in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am J Perinatol. 1996; 13:335-41.
34. Walsh-Sukys M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. The black box revisited. Clin Perinatol. 1993;20:127–43.
35. Abman S. New developments in the pathogenesis and treatment of neonatal pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Pulmonol Suppl.1999;18:201–4.
36. Steinhorn RH, Farrow KN. Pulmonary Hypertension in the Neonate. NeoReviews. 2007;3:e14e21.
37. Singh SA, Ibrahim T, Clark DJ, Taylor RS, George DH. Persistent pulmonary hypertension of newborn due to congenital capillary alveolar dysplasia. Pediatr Pulmonol. 2005;40:349-353.
38. Hamvas A, Cole FS, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. Neonatology. 2007;91:311–317.
39. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. N Engl J Med. 2004;350:1296-303.
40. Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, et al. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. Pediatr Res. 2006;59:137–41.
41. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. Semin Perinatol. 2014;38:78-91.
42. Matthew B, Lakshiminrishimha S. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Hypoxemic Respiratory Failure. En: Polin R, Yoder M. Workbook in Practical Neonatology. 5th Ed. Elsevier Saunders 2015. pp 272-5.
43. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122:S909–S919.
44. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJ. Analgesia and Sedation during Mechanical Ventilation in Neonates.Clin Ther. 2005 27:877-89.
45. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. Pediatrics. 2000;105(1 Pt1):14–20.
46. Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. Clin Perinatol. 2012;39(1):221–38.
47. Bifano EM, Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in infants with persistent pulmonary hypertension. Pediatrics. 1988;81:657–61.
48. Hendricks-Munoz KD, Walton JP. Hearing loss in infants with persistent fetal circulation. Pediatrics. 1988;81:650–56.
49. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H+ion concentration changes. J Clin Invest. 1966;45:399–411.
50. Lakshminrusimha S, Swartz DD, Gugino SF, et al. Oxygen concentration and pulmonary hemodynamics in newborn lambs with pulmonary hypertension. Pediatr Res. 2009;66:539–44.
51. Pabalan MJ, Nayak SP, Ryan RM, Kumar VH, Lakshminrusimha S. Methemoglobin to cumulative nitric oxide ratio and response to inhaled nitric oxide in PPHN. J Perinatol. 2009;29 :698–701.
52. Carlo WA, Beoglos A, Chatburn RL, Walsh MC, Martin RJ. High-frequency jet ventilation in neonatal pulmonary hypertension. Am J Dis Child. 1989;143:233–8.
53. Clark RH, Yoder BA, Sell MS. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillation and conventional ventilation in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr. 1994;124:447–54.
54. Engle WA, Yoder MC, Andreoli SP, Darragh RK, Langefeld CD, Hui SL. Controlled prospective randomized comparison of high-frequency jet ventilation and conventional ventilation in neonates with respiratory failure and persistent pulmonary hypertension. J Perinatol. 1997;17:3–9.
55. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approaches to the use of high-frequency oscillatory ventilation in neonatal respiratory failure. J Perinatol. 1996;16(2Pt2Su):S52–S55.
56. Kinsella JP, Abman SH. High-frequency oscillatory ventilation augments the response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn: nitric Oxide Study Group. Chest. 1998;114(1Suppl):100S.
57. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr. 1997;131(1Pt1):55–62.
58. Golombek SG, Young JN. Efficacy of inhaled nitric oxide for hypoxic respiratory failure in term and late preterm infants by baseline severity of illness: a pooled analysis of three clinical trials. Clin Ther. 2010;32:939-48.
59. Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the



treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group. J Pediatr. 1998;132:40–7.
60. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. Cochrane Database Sys Rev 2007;3:CD002054.
61. Brunton TL. Use of nitrite of amyl in angina pectoria. Lancet. 1867;2;97.
62. Furchgott RF, Zawadsky JV. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth by acetylcholine. Nature. 1980;288:373-6.
63. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein in nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84:9265-69.
64. Benzing A, Brautigam P, Geiger K, Loop T, Beyer U, Moser E, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary transvascular albumin flux in patients with acute lung injury. Anesthesiology. 1995;83:1153-61.
65. Benzing A, Geiger K. Inhaled nitric oxide lowers pulmonary capillary pressure and changes longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance in patients with acute lung injury. Acta Anaesthesiol Scand. 1994;38:640-5.
66. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari EE, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Pediatr. 1997;131:55-62.
67. Aly H, Sahni R, Wung JT. Weaning strategy with inhaled nitric oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997;76:F118–F122.
68. Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled Nitric Oxide therapy in the newborn with hypoxemia. J Pediatr. 2000;136:717-26.
69. Barrington KJ, Finer NN. Óxido nítrico inhalado para la insuficiencia respiratoria en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com
70. Haddad IY, Ischiropoulos H, Holm BA, Beckman JS, Barker JR, Matalon S. Mechanism of peroxynitrite-induced injury to pulmonary surfactants. Am J Physiol. 1993;265(6 Pt 1):L555-L564.
71. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications of endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sci. 1990;87:1620-4.
72. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in fullterm and nearly fullterm infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med. 1997;336:597–604.
73. Davidson D, Barefield ES, KattwinkelJ, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. Pediatrics. 1998;101(3Pt1):325–334.
74. European Medices Agency. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMP). Informe público Europeo de Evaluación (EPAR). http://www.ema.europa.eu
75. Aschner JL, Fike CD. New developments in the pathogenesis and management of neonatal pulmonary hypertension. En: Bancalari E, ed, The Newborn Lung. Philadelphia: Saunders Elsevier;2008.241–99.
76. Konduri GG, Kim UO. Advances in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Clin North Am. 2009;56:579–600.
77. AAP. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. Pediatrics. 2000;106 (2 Pt1):344–5.
78. Soll RF. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. Neonatology. 2012;102:251-3.
79. Kinsella JP, Cutter GR, Steinhorn RH, Nelin LD, Walsh WF, Finer NN, Abman SH. Noninvasive inhaled nitric oxide does not prevent bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. J Pediatr. 2014;165:1104-8.
80. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. Pediatrics. 2006;117:1077–83.
81. Vargas-Origel A, Gomez-Rodriguez G, Aldana-Valenzuela C, Vela-Huerta MM, Alarcon- Santos SB, Amador-Licona N. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am J Perinatol. 2009;27:225–30.
82. Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(8):CD005494.
83. Mohamed A, Nasef N, Shah V, McNamara PJ. Vasopressin as a rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in neonates: case series. Pediatr
84. Crit Care Med. 2014;15:148-54.
85. Acker SN, Kinsella JP, Abman SH, Gien J. Vasopressin improves hemodynamic status in infants with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr. 2014;165:53-58.
86. Lakshminrusimha S, Porta NF, Farrow KN, et al. Milrinone enhances relaxation to prostacyclin and iloprost in pulmonary arteries isolated from lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Crit Care Med. 2009;10:106–12.
87. Bassler D, Choong K, McNamara P, Kirpalani H. Neonatal persistent pulmonary hypertension treated with milrinone: four case reports. Biol Neonate. 2006;89:1–5.
88. McNamara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte HE. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Crit Care. 2006;21:217–222.
89. McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. Pediatr Crit Care Med. 2013;14:74–84.
90. Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD007802.
91. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. Inodilators in nitric oxide resistant persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Crit Care Med. 2013;14:107–9.
92. Nakwan N, Choksuchat D, Saksawad R, Thammachote P, Nakwan N. Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. Acta Paediatr. 2009 Oct;98(10):1683-5.
93. Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, Sugimura K, Demachi J, Nawata J, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. Heart Vessels. 2010 Mar;25(2):144-9.
94. Tripathi S, Saili A. The effect of steroids on the clinical course and outcome of neonates with meconium aspiration syndrome. J Trop Pediatr. 2007;53:8–12.
95. Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, et al. Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2011;302:L595–L603.
96. Byers HM, Dagle JM, KleinJ M, Ryckman KK, McDonald EL, Murray JC, et al. Variations in CRHR1 are associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Res. 2012;71:162–167.
97. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr. 201;156:495-7.
98. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr. 2014;165:1258-60.
99. Ho JJ, Rasa G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD005588.
100. Sartori C, Alleman Y, Trueb L, Delabays A, Nicod P, Scherrer U. Augmented vasoreactivity in adult life associated with perinatal vascular insult. Lancet. 1999;353:2205–7.
101. Abman SH, Baker C, Gien J, Mourani P, Galambos C. The Robyn Barst Memorial Lecture: Differences between the fetal, newborn, and adult pulmonary circulations: relevance for age-specific therapies (2013 Grover Conference series). Pulm Circ. 2014 Sep;4(3):424-40.

VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA y OXIGENACIÓN DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA

1. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C, and the GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions description of burden and opportunities to improve data. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010, 10(Suppl 1):S1 doi:10.1186/1471-2393-10-S1-S1.
2. Rezzonico R, Caccamo LM, Manfredini V, Cartabia M, Sanchez N, Paredes Z, et al. Impact of the systematic introduction of low-cost bubble nasal CPAP in a NICU of a developing country: a prospective pre- and post-intervention study. BMC Pediatr. 2015 Mar 25;15:26. doi:10.1186/s12887-015-0338-3.
3. Martin S, Duke T, Davis P. Efficacy and safety of bubble CPAP in neonatal care in low and middle income countries: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99:495–504.
4. Gupta N, Saini SS, Murki S, Kumar P, Deorari A. Continuous positive airway pressure in preterm neonates: an update of current evidence and implications for developing countries Indian Pediatr. 2015;52:319-28.
5. Von Reuss AR. The diseases of the newborn. London: John Bale, Sons and Danielsson;1921. p. 286.
6. Harrison VC, HeeseHde V, Klein M. The significance of grunting in hyaline membrane disease. Pediatrics. 1968;41:549–59.
7. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, et al. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. N EnglJ Med. 1971;284:1333–40.
8. Bancalari E, Garcia OL, Jesse MJ. Effects of continuous negative pressure on lung mechanics in idiopathic respiratory distress syndrome. Pediatrics. 1973;51:485–93.
9. Bancalari E, Gerhardt T, Monkus E. Simple device for producing continuous negative pressure in infants with IRDS. Pediatrics. 1973;52:128–31.
10. Allen LP, Blake AM, Durbin GM, et al. Continuous positive airway pressure and mechanical ventilation by facemask in newborn infants. Br Med J. 1975;4:137–9.
11. Kattwinkel J, Fleming D, Cha CC, et al. A device for administration of continuous positive airway pressure by the nasal route. Pediatrics. 1973;52:131–4.
12. Wung JT, Driscoll JM Jr, Epstein RA, et al. A new device for CPAP by nasal route. Crit Care Med. 1975;3:76–8.
13. Wung JT. Continuous positive airway pressure. In: Wung JT, Polin Ra eds. Respiratory Care of the Newborn: A practical approach. New York, NY: babies and Children´s Hospital 2000.
14. Sankar MJ, Sankar J, Agarwal R, Vinod P, Deorari A. AIIMS-NICU Protocols 2008. Protocol for administering continuous positive airway pressure in neonates. www.newbornwhocc.org
15. Booner KM, Mainous RO. The nursing care of the infant receiving Bubble CPAP therapy. Advances in neonatal care 2008;8:78-95



16. Bohlin K. RDS-CPAP or surfactant or both. ActaPaediatr 2012;101(suppl 464):24-28.
17. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants.N Engl J Med. 2008;358:700–8.
18. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely pretermin-fants. N Engl J Med. 2010;362:1970–9.
19. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of < 29 weeks gestational age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96:F343–7.
20. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. N Engl J Med. 1971;284:1 333–40.
21. Pillow JJ. Which continuous positive airway pressure system is best for the preterm infant with respiratory distress syndrome? Clin Perinatol. 2012;39:483-96.
22. Chowdhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, Greenough A. CPAP Review Eur J Pediatr. 2012;171:1441-8.
23. Roehr CC, Morley CJ, Vento M. Improving Neonatal Transition by Giving Ventilatory Support in the Delivery Room. Neoreviews. 2012;13:e343-e352;doi:10.1542/neo.13-6-e343.
24. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network Early CPAP versus surfactantin extremely preterm infants. N Engl J Med. 2010;362:1970–9.
25. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al., Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics. 2010;125:e1402–e1409.
26. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Conor J, Soll RF and for the Vermont Oxford Network DRM Study Group. Pediatrics. 2011;128:e1069- e1076.
27. Davis PG, Henderson-Smart DJ (2003) Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2:CD000143.
28. Jardine LA, Inglis GD, Davies MW. Strategies for the withdrawal of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev.2011;2:CD006979.
29. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher Jet al. Circulation. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. 2010;122 (18 Suppl 3): S909-19.
30. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, Jacobsen T. Surfactant therapy and nasal continuous positiveirway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. N Engl J Med. 1994;331:1051–5.
31. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. Pediatrics. 1999;103:E24
32. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD003063.
33. Wolfgang G, Angela Kribs, Andreas Ziegler, ReinhardLaux, Thomas Hoehn, et al.,on behalf of the German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2011;378:1627–34.
34. Jensen EA, DeMauro SB, Kirpalani H. Has enough evidence accumulated to consider CPAP a first-line standard of care in developing countries? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99:F443-4. doi:10.1136/archdischild-2014-305991
35. Hillman N, Jobe AH. Noninvasive strategies for management of respiratory problems in neonates. Neoreviews 2013;14:e227-e234.
36. Manley BJ, Dold SK, Davis PG, Roehr CC. High-flow nasal cannulae for respiratory support of preterm infants: a review of the evidence. Neonatology. 2012;102:300-8.

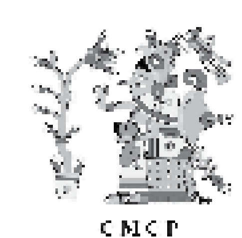
TÓRAX NEONATAL. LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL RADIÓLOGO

1. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). BMJ. 2012;345:e7976.
2. Villanueva GD, Claure N. Ventilación Alta Frecuencia. En Neonatología. Esencia, arte y praxis.1ª. Ed. Interamericana, Mc Graw. 2011;7.11:132-7.
3. Froese AB, Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience. Crit Care Med. 2005 Mar;33(3 Suppl):S115-21.
4. Fredberg JJ: Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange. J Appl Physiol. 1980;49:232–23.
5. The HIFI Study Group: High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. N Engl J Med. 1989;320:88–93.
6. Horbar JD, Carpenter JH, Kenny M, editors. Vermont Oxford network annual database summaries 1997-2005. Burlington (VT): VermontOxford Network: 1998–2006.
7. Lampland AL, Mammel MC. The Role of High-Frequency Ventilation in Neonates: Evidence-Based Recommendations. Clin Perinatol. 2007;34:129–44.
8. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 19;3:CD000104. doi:0.1002/14651858. CD000104.pub4
9. Venegas JG, Hales CA, Strieder DJ: A general dimensionless equation of gas transport by high-frequency ventilation. J Appl Physiol. 1986;60:1025-30.
10. Fernández Martorell P, Hernáiz Arce MI, Villanueva García D. Ventilación de Alta Frecuencia y Oxigenación de Membrana Extracorpórea. PAC- Neonatología-1. Libro 3. Insuficiencia Respiratoria Neonatal, México: Intersistemas. 2003;197-208.
11. Chang HK. Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. J Appl Physiol. 1984;56:553–63.
12. Grupo de trabajo sobre Patología Respiratoria de la Sociedad Española de Neonatología. High-frequency oscillatory ventilation in neonatos. An Esp Pediatr. 2002;57(3):238-43.
13. Hatcher D, Watanabe H, Ashbury T, Vincent S, Fisher J, et al. Mechanical performance of clinically available, neonatal, high frequency, oscillatory-type ventilators. Crit. Care Med. 1998;26:1081-89.
14. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM Jr, deLemos RA. Prospective randomized comparison of high frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. Pediatric.s 1992;89:5–12.
15. Gerstmann DR, MintonSD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, et al. The Provo multicenter early high frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. Pediatrics. 1996;98:1044–57.
16. Keszler M, Modanlou HD, Brudno DS, Brudno DS, Clark FI, et al. Multicenter controlled clinical trial of high frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. Pediatrics. 1997;100:593–9.
17. Plavka R, Kopecky P, Sebron V, Svihovec P, Zlatohlávková B,et al. A prospective randomized comparison of conventional mechanical ventilation and very early high frequency oscillatory ventilation in extremely premature newborns with respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1999;25:68–75.
18. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, et al. Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2002;347:643–52.
19. Carlo WA, Siner B, Chatburn RL, Robertson S, Martin RJ. Early randomized intervention with high-frequency jet ventilation in respiratory distress syndrome. J Pediatr. 1990;117:765–70.
20. Ogawa Y, Miyasaka Y, Kawano T, Imura S, Inikai K, et al. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. Early Hum Dev. 1993;32:1–10.
21. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Cullen J, Merton DA, et al. High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. Pediatrics. 1996;98:1035–43.
22. Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B, Vierzig A, Kachel W, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. J Pediatr. 1998;132:249–54.
23. Thome U, Kossel H, Lipowsky G, Porz F, Fürste HO, et al. Randomized comparison of high-frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory failure. J Pediatr. 1999;135:39–46.
24. Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF,et al. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. Pediatrics. 2001;107:363–72.
25. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, et al and United Kingdom Oscillation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. N Engl J Med. 2002;347:633–42.
26. Van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, Van Reempts P, Borstlap C et al. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. Eur J Pediatr. 2003;162:219–26.
27. Craft AP, Bhandari V, Finer NN. The Sy-Fi study: a randomized prospective trial of synchronized intermittent mandatory ventilation versus a high-frequency flow interrupter in infants less than 1000 g. J Perinatol. 2003;23:14–9.
28. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Bose CL, Rondón MA, et al. Columbian Neonatal Research Network. Randomized, multicenter trial of conventional ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for the early management of respiratory failure in term or near-term infants in Colombia. J Perinatol. 2005;25:720–4.
29. DiBlasi RM, Cheifetz IM. Neonatal and pediatric respiratory care: what does the future hold? Respir Care. 2011;56:1466-80.
30. Greenough A, Premkumar M, Patel D. Ventilatory strategies for the extremely premature infant. Paediatr Anaesth. 2008;18:371-7.
31. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;4:CD000104.
32. Osio C. High frequency ventilation in neonatology: twenty years later. Arch Argent Pediatr. 2014;112:4-5. doi:10.1590/S0325-00752014000100002

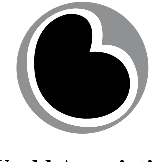


33. Kamitsuka MD, Boynton BR, Villanueva D, Vreeland PN, Frantz III ID. Frequency, Tidal Volume and Mean Airway Pressure, during High Frequency Oscillatory Ventilation. Pediatr Res. 1990;27:64-9.
34. Boynton BR. Villanueva D, Vreeland PN, Frantz III ID. Effect of Mean Airway Pressure During High Frequency Oscillatory Ventilation. J Appl Physiol. 1991;70: 701-7.
35. Teixeira-Mendonça C, Henriques-Coelho T. Pathophysiology of pulmonary hypertension in newborns: therapeutic indications. Rev Port Cardiol. 2013;32:1005-12. doi:10.1016/j.repc.2013.06.010
36. Fischer HS, Bohlin K, Bührer C, Schmalisch G, Cremer M, et al. Nasal high-frequency oscillation ventilation in neonates: a survey in five European countries. Eur J Pediatr. 2015;174:465-71. doi:10.1007/s00431-014-2419-y.
37. Zivanovic S1, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N, Calvert S, Greenough A; United Kingdom Oscillation Study Group. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. N Engl J Med. 2014;370:1121-30. doi:10.1056/NEJMoa1309220
38. Patry C, Hien S, Demirakca S, Reinhard J, Majorek M, Brade J, Schaible T. Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in newborns. Klin Padiatr. 2015;227:28-32. doi:10.1055/s-0034-1394456.
39. Sánchez Luna M, Valls i Soler A, Moreno Hernando C. Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Indicaciones y guías para el contacto con una unidad de ECMO. An Esp Pediatr. 2002;57:51-4.
40. Kattan SJ, González MA, Castillo MA. Oxigenación con membrana extracorpórea neonatal-pediátrica. Rev Chil Pediatr. 2013;84:367-78.
41. Gray BW, Haft JW, Hirsch JC, Annich GM, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support: experience with 2,000 patients. ASAIO J. 2015;61:2-7. doi:10.1097/MAT.0000000000000150.
42. Teixeira-Mendonça C, Henriques-Coelho T.Pathophysiology of pulmonary hypertension in newborns: therapeutic indications. Rev Port Cardiol. 2013;32:1005-12. doi:10.1016/j.repc.2013.06.010
43. Valls i Soler A, López Herrera MC, López de Heredia y Goya J, Echevarría R, Fernández-Ruanova B. Oxigenación por membrana extracorporeal (ECMO) neonatal. ¿Es realmente necesaria en nuestro país? An Esp Pediatr. 1997;46:261-5.
44. Ijsselstijn H, van Heijst AF.Long-termoutcome of childrentreated with neonatal extracorporeal membrane oxygenation: increasing problems with increasing age. Semin Perinatol. 2014;38:114-21. doi:10.1053/j.semperi.2013.11.009.
45. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD001340. doi:10.1002/14651858.CD001340.pub2.
46. Broman LM, Holzgraefe B, Palmér K, Frenckner B. The Stockholm experience: interhospital transports on extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care. 2015;19:278. doi:10.1186/s13054-015-0994-6.
47. Harvey MJ, Gaies MG, Prosser LA. US and International In-Hospital Costs of Extracorporeal Membrane Oxygenation: a Systematic Review. Appl Health Econ Health Policy. 2015 Aug;13(4):341-57. doi:10.1007/s40258-015-0170-9.





Reconocido por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría, Sección Neonatología, A. C., con valor curricular para fines de educación médica continua, con la Clave: CMCP-NEO-45-15.

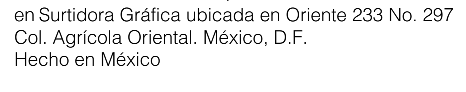


World Association of Perinatal Medicine

The World Association of Perinatal Medicine endorses the academic value of the Continuous Update Program in Neonatology (PAC Neonatología 4), whose contents are under the supervision of doctor Javier Mancilla, as General Coordinator.

Aris Antsaklis, MD
President WAPM

La Asociación Mundial de Medicina Perinatal (WAPM) se fundó en 1988, como una asociación internacional sin fines de lucro, con el propósito de mejorar la salud física y mental de mujeres, madres, fetos y neonatos. Uno de sus objetivos es la promoción de la investigación en todos los aspectos de la medicina perinatal, mejorando la calidad de las instituciones y profesionistas, a través de la elaboración y publicación de guías de práctica clínica en los cuidados perinatales. WAPM organiza un Congreso Mundial anualmente y su órgano oficial de difusión científica es el *Journal of Perinatal Medicine*.


Esta edición terminó de imprimirse en octubre de 2015
en Surtidora Gráfica ubicada en Oriente 233 No. 297
Col. Agrícola Oriental. México, D.F.
Hecho en México




sInter sistemas
sInter sistemas
EDITORES


contenido